(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202490315 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.21

(22) Дата подачи заявки
2022.07.22

(51) Int. Cl. *A61K 39/42* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

(54) ХАРАКТЕРИСТИКА МОЩНЫХ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ SARS-COV-2, ЕГО ВАРИАНТОВ И РОДСТВЕННЫХ КОРОНАВИРУСОВ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

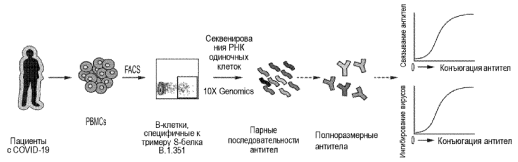
(31) 63/225,193; 63/271,627; 63/334,007
(32) 2021.07.23; 2021.10.25; 2022.04.22
(33) US
(86) PCT/US2022/074075
(87) WO 2023/004431 2023.01.26
(88) 2023.04.20

(71) Заявитель:
ПОПЕЧИТЕЛИ КОЛУМБИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В НЬЮ-ЙОРКЕ (US)

(72) Изобретатель:
Хо Дэвид Д., Хуан Яосин (US), Лю Лихун (CN), Наир Манож С., Юй Цзянь, Икетани Шо (US)

(74) Представитель:
Голышко Н.Т. (RU)

(57) Данное изобретение относится к сконструированным моноклональным антителам, полученным из антител, выделенных из организма пациентов-людей, нейтрализующим вирус SARS-CoV-2, его варианты или родственные коронавирусы.



202490315 A1

202490315 A1

ХАРАКТЕРИСТИКА МОЩНЫХ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ SARS-COV-2, ЕГО ВАРИАНТОВ И РОДСТВЕННЫХ КОРОНАВИРУСОВ, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/225 193, поданной 23 июля 2021 г., предварительной заявке на патент США № 63/271 627, поданной 25 октября 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/334 007, поданной 22 апреля 2022 г., содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0002] Все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Описания этих публикаций включены в данный документ посредством ссылки в данный документ во всей их полноте.

[0003] Раскрытие настоящего патента содержит материал, защищенный авторскими правами. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения кем-либо патентного документа или раскрытия патента в том виде, в котором он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой любые и все авторские права.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] COVID-19 представляет собой контагиозное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. COVID-19 распространяется, когда инфицированный человек выдыхает капли, содержащие частицы вируса, которые затем попадают в организм других людей через глаза, нос или рот. Для борьбы с дальнейшим распространением COVID-19 необходимы эффективные способы лечения и профилактики.

[0005] Нейтрализующие антитела отвечают за защиту клеток от патогенов, вызывающих заболевания, таких как вирусы. Нейтрализующие антитела могут вырабатываться организмом как часть иммунного ответа. Их выработка провоцируется как инфекциями, так и вакцинацией против инфекций и может привести к пожизненному иммунитету.

[0006] Нейтрализующие антитела вырабатываются В-клетками и функционируют путем связывания с белком на поверхности патогена. В результате связывания патоген не может проникнуть в клетку-хозяина. У оболочечных вирусов нейтрализующие антитела блокируют прикрепление вируса к клетке-хозяина и его проникновение в клетку-хозяина.

У безоболочечных вирусов нейтрализующие антитела могут связываться с капсидным белком, который представляет собой белковую оболочку, окружающую генетическую информацию вируса. После нейтрализации патогена нейтрализующим антителом он разрушается лейкоцитами и фильтруется селезенкой.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В определенных аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, представляет собой сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, избирательно связывающий и нейтрализующий по меньшей мере часть вируса, при этом антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 или по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0008] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%,

87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0009] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

[0010] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

[0011] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из коронавирусов,

включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0012] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, включающей сконструированное

моноклональное антитело или его функциональный фрагмент.

[0013] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0014] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0015] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

[0016] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

[0017] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления

вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0018] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит коктейль из двух или более сконструированных моноклональных антител. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит противовирусное средство.

[0019] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой способ получения сконструированных моноклональных антител, причем способ включает: a) выделение биологического образца из организма субъекта, инфицированного вирусом; b) определение того, обладает ли биологический образец нейтрализующей активностью против вируса; c) выделение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) из организмов субъектов, биологический образец которых обладает нейтрализующей активностью на стадии b); d) выделение B-клеток, специфичных к тримеру S-белка коронавируса, из МКПК, полученных на стадии c); e) выделение одной или более последовательностей моноклональных антител, селективных к тримеру S-белка

коронавируса из В-клеток; f) определение последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, выделенных из отдельных В-клеток; g) клонирование последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, в один или более векторов экспрессии; h) экспрессию одного или более сконструированных моноклональных антител *in vitro*; и i) очистку одного или более сконструированных моноклональных антител.

[0020] В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой плазму. В некоторых вариантах осуществления субъект не вакцинирован против вируса. В некоторых вариантах осуществления субъект вакцинирован против вируса. В некоторых вариантах осуществления определение на стадии f) включает высокопроизводительное секвенирование.

[0021] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых

вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0022] В определенных аспектах объект, описанный в настоящем документе, представляет собой сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывается с по меньшей мере частью вируса.

[0023] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0024] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0025] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0026] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус

представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0027] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0028] В некоторых аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

[0029] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0030] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0031] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

[0032] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0033] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах

осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0034] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0035] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию, включающую сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

[0036] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0037] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

[0038] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

[0040] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

[0041] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0042] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.

[0043] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0044] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

[0045] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0046] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO:

16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

[0047] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ

ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0048] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В

некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0049] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0050] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой полинуклеотид, кодирующий антитело или его фрагмент, причем антитело или его фрагмент содержит любую из SEQ ID NO: 1-18.

[0051] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий антитело или его фрагмент, причем антитело или его фрагмент содержит любую из SEQ ID NO: 1-18.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0052] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере одну фигуру, представленную в цвете. Чтобы соответствовать требованиям к патентным заявкам PCT, многие из представленных в настоящем документе фигур представляют собой черно-белые изображения изначально представленный в цвете изображений.

[0053] На фиг. 1A-C показано выделение антител, специфичных к тримеру шиповидного белка SARS-CoV-2. На фиг. 1A показана иллюстративная схема стратегии выделения антител, специфичных к тримеру SARS-CoV-2 S. На фиг. 1B показана сортировка различных типов клеток от пациентов с COVID-19 и здорового донора. На фиг. 1C показана проточная цитометрия области бокового рассеяния (SSC-A) с использованием тримера шиповидного белка вируса SARS-CoV-2.

[0054] На фиг. 2A-L показаны профили нейтрализации отобранных моноклональных антител (mAb) в отношении псевдовирусов (PV) дикого типа (ДТ) и вариантов, вызывающих озабоченность (VOC). На фиг. 2A показаны профили нейтрализации mAb

REGN10933 и REGN10987. На фиг. 2B показаны профили нейтрализации mAb 2-7. На фиг. 2C показаны профили нейтрализации mAb 2-36. На фиг. 2D показаны профили нейтрализации mAb LY-COV555 и CB6. На фиг. 2E показаны профили нейтрализации mAb Brii-196 и Brii-198. На фиг. 2F показаны профили нейтрализации mAb COV2-2196 и COV2-2130. На фиг. 2G показаны профили нейтрализации для сконструированного моноклонального антитела 10-16. На фиг. 2H показаны профили нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 2I показаны профили нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 11-11. На фиг. 2J показаны профили нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 12-6. На фиг. 2K показаны профили нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 12-27. На фиг. 2L показаны профили нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 13-2.

[0055] На фиг. 3 показаны значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}), полученные при нейтрализации вируса SARS-CoV-2, его вариантов и псевдовирусов SARS-CoV отобранными сконструированными моноклональными антителами, описанными в данном изобретении.

[0056] На фиг. 4A-J показаны профили нейтрализации аутентичного вируса SARS-CoV-2 и 6 его вариантов. На фиг. 4A показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 2-7. На фиг. 4B показаны профили нейтрализации с применением mAb S309. На фиг. 4C показаны профили нейтрализации с применением mAb 2-36. На фиг. 4D показаны профили нейтрализации с помощью сконструированного моноклонального антитела 10-16. На фиг. 4E показаны профили нейтрализации с помощью сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 4F показаны профили нейтрализации с помощью сконструированного моноклонального антитела 11-11. На фиг. 4G показаны профили нейтрализации с помощью сконструированного моноклонального антитела 12-27. На фиг. 4H показаны профили нейтрализации с помощью сконструированного моноклонального антитела 12-6. На фиг. 4I показана нейтрализация с помощью сконструированного моноклонального антитела 13-2. На фиг. 4J показана активность с показателем IC_{50} различных моноклональных антител, описанных в данном документе.

[0057] На фиг. 5A-H показаны широта действия и активность сконструированных mAb 10-28, 10-40 и 11-11 против SARS-подобных коронавирусов, которые используют рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) человека для проникновения в клетку-хозяина, в сравнении с другими mAb. На фиг. 5A показаны профили

нейтрализации моноклонального антитела 2-36. На фиг. 5B показаны профили нейтрализации для моноклонального антитела S309. На фиг. 5C показаны профили нейтрализации для моноклонального антитела COVA1-16. На фиг. 5D показаны профили нейтрализации для моноклонального антитела CR3022. На фиг. 5E показаны профили нейтрализации для сконструированного моноклонального антитела 10-28. На фиг. 5F показаны профили нейтрализации для сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 5G показаны профили нейтрализации для сконструированного моноклонального антитела 11-11. На фиг. 5H показана активность с показателем IC_{50} различных моноклональных антител, описанных в данном документе.

[0058] На фиг. 6A-C показана идентификация трех нейтрализующих специфичных к сарбековирусу (подрод вирусов, содержащий вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2) сконструированных моноклональных антител широкого спектра действия – mAb 10-28, 10-40 и 11-11. На фиг. 6A показано, что сконструированные антитела были протестированы на связывание с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G, B.1.351 или SARS-CoV, а также с рецептор-связывающим доменом (RBD) SARS-CoV-2 D614G методом твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 6B показано ингибирование связывания ACE2 с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G, B.1.351 и SARS-CoV сконструированными моноклональными антителами 10-28, 10-40 и 11-11. Тестирование проводилось методом твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 6C показано картирование эпитопов методом конкурентного твердофазного ИФА нейтрализующих антител широкого спектра действия, направленных на RBD. Отобранные антитела были протестированы на блокирование связывания биотинилированных моноклональных антител с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G.

[0059] На фиг. 7A-E показаны широта охвата и активность сконструированных моноклональных антител 10-40, 10-28 и 11-11. На фиг. 7A показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против псевдотипов VSV с SARS-CoV-2 D614G и вариантными шиповидными белками. На фиг. 7B показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против аутентичного SARS-CoV-2 и штаммов SARS-CoV в анализе снижения цитопатического действия. На фиг. 7C показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками сарбековируса. На фиг. 7D показаны титры связывания (EC_{50}) отобранных моноклональных антител с очищенными белками RBD, представляющими

различные клады сарбековирусов и варианты SARS-CoV-2, измеренные методом твердофазного ИФА. На фиг. 7E показано связывание антител с шиповидными белками коронавирусов, экспрессирующимися на поверхности клеток. GX-Pangolin, RaTG13 и GD-Pangolin представляют собой вирусы, родственные SARS-CoV-2, а остальные представляют собой нечеловеческие ACE2-зависимые вирусы.

[0060] На фиг. 8A-F показаны структурные и биоинформационные анализы выделенных антител 10-40, 10-28 и 11-11. На фиг. 8A показаны реконструкции крио-ЭМ и области узнавания для распознавания моноклональных антител 10-40, 10-28 и 11-11 Fab, связанных с шиповидным белком B.1.351. Шип окрашен в светло-серый цвет, рецептор-связывающие домены (RBD) окрашены в зеленый, а гликаны окрашены в фиолетовый цвет, ориентированные мембраной вниз. Fab 10–40 окрашены в красный цвет, Fab 10–28 окрашены в желтый, а Fab 11–11 окрашены в темно-зеленый. Тяжелые цепи Fab закрашены более темным цветом, а легкие цепи закрашены более светлым цветом. Область узнавания каждого соответствующего антитела на внутренней стороне RBD отображается рядом с каждым шипом. На фиг. 8B показана кристаллическая структура Fab 10-40, связанного с USA-WA1/2020 SARS-CoV-2 RBD. На фиг. 8C показано сравнение областей узнавания эпитопов 10-28, 10-40, DH1047, COVA-1-16 и S2X259 на RBD SARS-CoV-2. RBD окрашен в соответствии с сохранением последовательности каждого остатка у 52 сарбековирусов. На фиг. 8D показано сравнение CDRH3 10-40, COVA1-16 и 2-36, полученных путем наложения RBD из каждого комплекса. CDRH3 трех антител связываются с RBD в очень похожей манере. На фиг. 8E показано выравнивание последовательностей тяжелой цепи антител 10-40, 2-36, C022 и COVA1-16, причем CDRH3 выровнены с последовательностью зародышевой линии гена IGHD3-22*01. Остатки паратопа подчеркнуты, а остатки, образующие водородные связи с RBD, окрашены в красный цвет. На ФИГ. 8F показано применение гена D в репертуаре антител здоровых доноров, упорядоченное по частоте.

[0061] На фиг. 9A-E показана профилактическая защита от адаптированного к организму мыши штамма SARSCoV-2 с помощью сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 9A показано, что мутации в вирусе MA10 не перекрываются с эпитопом 10-40. Связывающий эпитоп 10-40 обозначен фиолетовым, а связывающий эпитоп ACE2 обозначен синим цветом. На фиг. 9B показана нейтрализация адаптированного к организму мыши штамма SARS-CoV-2 (MA10) антителом 10-40 в клетках Vero E6. На фиг. 9C показан график экспериментального исследования по изучению защиты у мышей, инфицированных SARS-CoV-2 MA10. На фиг. 9D показано

изменение массы тела в каждой группе. Показано процентное изменение массы тела отдельных мышей на 3-й день (N=8 мышей/группа). Двухсторонний t-критерий согласованных пар Уилкоксона использовали Для определения значимости, обозначенной *p*-значениями. На фиг. 9E показаны значения TCID50/гм легкого, полученные при 5-кратном титровании гомогената легкого каждой мыши.

[0062] На фиг. 10A-B показаны профили нейтрализации сывороток выздоровевших пациентов с COVID-19, отобранных для выделения антител (фиг. 10A), и сводные данные по титрам ID_{50} (ID_{50} представляет собой расчетное количество вирусных частиц, необходимое для развития инфекции у 50% здоровых взрослых людей, подвергнутых воздействию вируса) против каждого вируса (фиг. 10B). Сыворотки от двух пациентов с COVID-19 анализируют на нейтрализацию против VSV, псевдотипированного шиповидным белком вариантов SARS-CoV-2 или шиповидным белком SARS-CoV. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0063] На фиг. 11A-L показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка для антител, раскрытых в данном документе, измеренные методом конкурентного твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 11A показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 10-40. На фиг. 11B показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 10-28. На фиг. 11C показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 11-11. На фиг. 11D показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 2-36. На фиг. 11E показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом DH1047. На фиг. 11F показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S2X259. На фиг. 11G показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом REGN10985. На фиг. 11H показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с

биотинилированным антителом ADG-2. На фиг. 11I показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом COVA1-16. На фиг. 11J показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом CR3022. На фиг. 11K показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S2H97. На фиг. 11L показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S309.

[0064] На фиг. 12A-C показано кинетику и аффинности связывания сконструированных mAb 10-28, 10-40 и 11-11, а также других известных антител широкого спектра действия. Связывание антител с невариантными шиповидными белками SARS-CoV-2 (фиг. 12A) и SARS-CoV (фиг. 12B) определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Сенсоры, связанные с шиповидным белком, инкубировали с шестью различными концентрациями антител. Кинетические данные одного репрезентативного эксперимента соответствовали модели связывания в соотношении 1:1. На фиг. 12C показаны сводные данные измерений кинетики и аффинности методом ППР.

[0065] На фиг. 13A-C показан генетический анализ сконструированных mAb 10-40, 10-28 и 11-11. На фиг. 13A показана генетическая аннотация для трех описанных в данном документе нейтрализующих сконструированных mAb с широким спектром действия: 10-28, 10-40 и 11-11. На фиг. 13B показано выравнивание последовательностей сконструированных mAb 10-40 с генами их зародышевой линии и профиль ген-специфичных замен (GSSP) для IGHV4-39 и IGLV6-57. Точки обозначают консервативные остатки. Замена Y52T в тяжелой цепи 10-40 окрашена в красный цвет для обозначения редкой мутации. На фиг. 13C показана сигнатура класса 10-40-подобных воспроизводимых антител.

[0066] На фиг. 14A-L показаны профили нейтрализации антител против вариантов SARS-CoV-2. Показаны кривые нейтрализации антител по настоящему изобретению против псевдотипов вируса везикулярного стоматита (VSV) с шиповидными белками SARS-CoV-2. На фиг. 14A показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14B показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14C показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против вариантов SARS-CoV-2. На

фиг. 14D показаны кривые нейтрализации mAb 2-36 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14E показаны кривые нейтрализации антитела DH1047 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14F показаны кривые нейтрализации антитела S2X259 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14G показаны кривые нейтрализации антитела REGN10985 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14H показаны кривые нейтрализации антитела ADG-2 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14I показаны кривые нейтрализации антитела COVA1-16 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14J показаны кривые нейтрализации антитела CR3022 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14K показаны кривые нейтрализации антитела S2H97 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14L показаны кривые нейтрализации антитела S309 против вариантов SARS-CoV-2. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0067] На фиг. 15A-M показаны профили нейтрализации антител против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. Кривые нейтрализации антител против аутентичных штаммов SARS-CoV-2 в анализе снижения цитопатического действия. Данные представлены как среднее значение ± СОС для трех технических повторов. На фиг. 15A показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15B показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15C показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15D показаны профили нейтрализации mAb 2-36 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15E показаны профили нейтрализации антител DH1047 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15F показаны профили нейтрализации антитела S2X259 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15G показаны профили нейтрализации антитела REGN10985 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15H показаны профили нейтрализации антитела ADG-2 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15I показаны профили нейтрализации антитела CAVA1-16 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15J показаны профили нейтрализации антитела CR3022 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15K показаны профили нейтрализации антитела S2H97 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15L показаны профили нейтрализации антитела S309 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15M показаны профили нейтрализации антител 10-40, 117/40, DH1047, REGN10985, ADG2, S2X259 и 2-36 против аутентичного SARS-CoV.

[0068] На фиг. 16A-L показаны профили нейтрализации антител против сарбековирусов. Кривые нейтрализации антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками сарбековирусов. На фиг. 16A показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против сарбековирусов. На фиг. 16B показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против сарбековирусов. На фиг. 16C показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против сарбековирусов. На фиг. 16D показаны профили нейтрализации антитела 2-36 против сарбековирусов. На фиг. 16E показаны профили нейтрализации антитела DH1047 против сарбековирусов. На фиг. 16F показаны профили нейтрализации антитела S2X259 против сарбековирусов. На фиг. 16G показаны профили нейтрализации антитела REGN10985 против сарбековирусов. На фиг. 16H показаны профили нейтрализации антитела ADG-2 против сарбековирусов. На фиг. 16I показаны профили нейтрализации антитела COVA1-16 против сарбековирусов. На фиг. 16J показаны профили нейтрализации антитела CR3022 против сарбековирусов. На фиг. 16K показаны профили нейтрализации антитела S2H97 против сарбековирусов. На фиг. 16L показаны профили нейтрализации антитела S309 против сарбековирусов. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0069] На фиг. 17A-N показана широта спектра перекрестно-реактивных антител, исследованных методом твердофазного ИФА на основе RBD. На фиг. 17A показано филогенетическое дерево коронавирусов на основании последовательностей белка RBD. Четыре филогенетически различные группы сарбековирусов обозначены разными цветами. На фиг. 17B-N показано связывание отобранных антител, описанных в настоящем документе, с панелью белков RBD, протестированных методом твердофазного ИФА. На фиг. 17B показано связывание антитела с RBD BM-4831. На фиг. 17C показано связывание антитела с RBD BtKY72. На фиг. 17D показано связывание антитела с RBD SHC014. На фиг. 17E показано связывание антитела с RBD WIV1. На фиг. 17F показано связывание антитела с RBD SARS-CoV. На фиг. 17G показано связывание антитела с RBD GX-Pangolin. На фиг. 17H показано связывание антитела с RBD RaTG13. На фиг. 17I показано связывание антитела с RBD SARS-CoV-2. На фиг. 17J показано связывание антитела с RBD B.1.351. На фиг. 17K показано связывание антитела с RBD Rf1. На фиг. 17L показано связывание антитела с RBD RmYN02. На фиг. 17M показано связывание антитела с RBD Rs4081. На фиг. 17N показано связывание антитела с RBD Yunnan2011.

[0070] На фиг. 18A-B показано связывание антитела 10-40 с клетками, экспрессирующими шиповидный белок коронавируса. На фиг. 18A показана стратегия

гейтирования для количественного определения 10-40-положительных клеток из клеток Expi293, временно трансфицированных для экспрессии шиповидных белков коронавируса. На ФИГ. 18B показаны профили связывания антитела 10-40 с тримерами шиповидных белков, экспрессируемыми на поверхности клеток Expi293.

[0071] На фиг. 19 показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) антител, описанных в данном документе, связанных с клетками, экспрессирующими шиповидный белок. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов.

[0072] На фиг. 20A-E показана крио-ЭМ обработка данных для сконструированного mAb 10-40 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 20A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 20B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 20C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 20D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. На фиг. 20E показана модель кристаллической структуры жесткого тела Fab 10-40, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0073] На фиг. 21A-E показана крио-ЭМ обработка данных для антитела 10-28 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 21A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 21B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 21C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 21D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. На фиг. 21E показана модель а кристаллической структуры жесткого тела Fab 10-28, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0074] На фиг. 22A-E показана крио-ЭМ обработка данных для антитела 11-11 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 22A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 22B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 22C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и

распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 22D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. На фиг. 22E показана модель гомологии жесткого тела Fab 11-11, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0075] На фиг. 23A-B показаны кристаллические структуры. На фиг. 23A показана кристаллическая структура антитела 10-28 в комплексе с RBD невариантного SARS-CoV-2. RBD окрашен в зеленый цвет, тяжелые и легкие цепи окрашены в темно- и светло-желтый цвета. C_L = легкая цепь константной области; C_H = тяжелая цепь константной области; V_L = легкая цепь вариабельной области; V_H = тяжелая цепь вариабельной области;. На фиг. 23B показан развернутый вид взаимодействий сконструированного mAb 10-28 с распознаванием RBD с помощью CDRL3 (верхняя панель) и распознаванием с помощью CDRH3 (нижняя панель), окрашенных, как на (A).

[0076] На фиг. 24A-D показано сравнение областей узнавания между сконструированными mAb 10-40, 11-11 и 10-28, и опубликованными антителами. На фиг. 24A показано, что антитела 10-40, COVA1-16 и 2-36 распознают внутреннюю сторону внутренней поверхности RBD с одинаковым углом подхода. На фиг. 24B показано, что антитела 11-11, S2X259 и DH1047 распознают внешнюю сторону внутренней поверхности RBD с аналогичным углом подхода. На фиг. 24C показано, что антитела 10-28 и CR3022 связываются с нижней средней стороной внутренней поверхности RBD. ADG-2 связывается с верхней стороной внутренней поверхности RBD. Координаты атомов для ADG-2 недоступны, поэтому он моделируется путем докированния модели гомологии, основанной на 6APC, в карту EMD-23160, как описано (ссылка на ADG-2). На фиг. 24D показаны нанотела, которые широко нейтрализуют и распознают внутреннюю поверхность RBD с внешней стороны, аналогично антителам на фиг. 24B.

[0077] На фиг. 25A-C показано, что сконструированное mAb 10-40 распознает консервативную область внутри RBD. На фиг. 25A показано выравнивание последовательностей сарбековирусов по эпитопу 10-40. На фиг. 25B показана консервативность последовательности эпитопа антитела 10-40 в сарбековирусах. На фиг. 25C показаны остатки эпитопа антитела 10-40 (красного цвета/подчеркнуты) в сравнении с недавно идентифицированными 5 родственными вирусами. Синим цветом обозначены ACE2-зависимые вирусы человека (BANAL-52, BANAL-103 и BANAL-236), желтым обозначены ACE2-независимые вирусы (BANAL-116 и BANAL-247).

[0078] На фиг. 26 показана сигнатура класса 10-40-подобных воспроизводимых сконструированных mAb.

[0079] На фиг. 27 показаны сбор и обработка данных крио-ЭМ.

[0080] На фиг. 28 показаны статистические данные сбора и уточнения данных рентгеновской дифракции.

[0081] На фиг. 29A-O показаны профили нейтрализации отобранных моноклональных антител (mAb), описанных в данном документе, в отношении вируса SARS-CoV-2 дикого типа (ДТ) и псевдовирусов вызывающих озабоченность вариантов SARS-CoV-2 (VOC PV). На фиг. 29A показаны профили нейтрализации mAb REGN10933 и REGN10987. На фиг. 29B показаны профили нейтрализации mAb 2-7. На фиг. 29C показаны профили нейтрализации mAb 2-36. На фиг. 29D показаны профили нейтрализации mAb LY-COV555 и CB6. На фиг. 29E показаны профили нейтрализации mAb Brii-196 и Brii-198. На фиг. 29F показаны профили нейтрализации mAb COV2-2196 и COV2-2130. На фиг. 29G показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 10-16. На фиг. 29H показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 10-28. На фиг. 29I показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 10-40. На фиг. 29J показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 11-11. На фиг. 29K показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 12-6. На фиг. 29L показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 12-16. На фиг. 29M показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 12-19. На фиг. 29N показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 12-27. На фиг. 29O показаны профили нейтрализации сконструированным mAb 13-2.

[0082] На фиг. 30 показаны значения IC_{50}, полученные при нейтрализации вируса SARS-CoV-2 и псевдовирусов SARS-CoV, отобранными сконструированными моноклональными антителами, описанными в данном изобретении.

[0083] На фиг. 31A-E показаны характеристики активности *in vitro* и *in vivo*, а также широта спектра действия нейтрализующих сконструированных моноклональных антител 12-16 и 12-19. На фиг. 31A показаны титры нейтрализации (ID50) сывороток выздоровевших пациентов, отобранных для выделения антител против псевдотипов VSV с шиповидным белком вариантов SARS-CoV-2 или шиповидным белком SARS-CoV. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 31B показаны титры нейтрализации (IC50) отобранных mAb против псевдотипов VSV с шиповидными белками SARS-CoV-2 и аутентичных вирусов. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 31C показано, что антитела были протестированы на связывание с тримерами шиповидных белков D614G и SARS-CoV-2 B.1.351 методом твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее

значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 31D показано связывание антитела с шиповидными белками D614G (желтый) и B.1.351 (синий) SARS-CoV-2, экспрессируемыми на поверхности клетки. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 31E показана профилактическая эффективность отобранных моноклональных антител у хомяков, инфицированных вариантом Омикрон. Три группы хомяков (n=6 в каждой группе) получали 10 мг/кг указанного лечения mAb путем внутрибрюшинной инъекции за день до интраназальной инокуляции 105 БОЕ варианта Омикрон. Вирусную нагрузку (log10 (копии РНК/106 копий β-актина)) и титры вируса (log10 (БОЕ на г)) измеряли в трахее и легких хомяков, инфицированных вирусом Омикрон через 4 дня после инфицирования. Планки погрешностей отображают среднее значение +СО. Каждый символ представляет отдельного хомяка с линией, обозначающей среднее значение по каждой группе. P-значения определяли с помощью однофакторного ANOVA с последующим применением критерия множественного сравнения Тьюки. .**P < 0,01; ***P < 0,001; ****P < 0,0001. Пунктирные линии обозначают пределы обнаружения анализа.

[0084] На фиг. 32A-G показано нацеливание с помощью сконструированных моноклональных антител 12-16 и 12-19. На фиг. 32A показана структура крио-ЭМ антитела 12-16, на панелях показаны вид сверху, вид сбоку и расположение определяющих комплементарность областей (CDR). Оранжевая и зеленая поверхности представляют собой область узнавания 12-16 на NTD и SD1, соответственно. На фиг. 32B показана структура крио-ЭМ антител 12-19, на панелях показаны вид сверху, вид сбоку и расположение CDR. Оранжевая и зеленая поверхности представляют собой область узнавания 12-19 на NTD и SD1, соответственно. На фиг. 32C показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1. Красная сфера представляет мутации варианта Омикрон, антигенный суперсайт NTD выделен голубым цветом. На фиг. 32D показаны остатки поверхности контакта и взаимодействие антитела 12-16 с SD1 (левая панель) и NTD (правая панель). Водородные связи окрашены желтыми пунктирными линиями. На фиг. 32E показаны остатки поверхности контакта и взаимодействие антитела 2-19 с SD1 (левая панель) и NTD (правая панель). Водородные связи окрашены желтыми пунктирными линиями. На фиг. 32F показаны область узнавания и энтропия остатков для рецептор-связывающего мотива (RBM), суперсайта NTD, эпитопов 12-16 и 12-19 на поверхности шипа. На фиг. 32G показано сравнение энтропии остатков между RBM, суперсайтом NTD, эпитопами 12-16 и 12-19. Остатки представлены точками, а среднее геометрическое

значение и 95% доверительный интервал (ДИ) для 4 групп остатков показаны синим, голубым, зеленым и фиолетовым цветом, соответственно. *P*-значения P между различными группами рассчитывались с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Символ двойной звездочки обозначает $P<0,0001$.

[0085] На фиг. 33A-G показан механизм NTD-специфичной нейтрализации сконструированных mAb против SARS-CoV-2. На фиг. 33A показаны 10 отобранных антител в комплексе с hACE2 и 1 шиповидным белком рецептор-связывающего домен (RBD). На фиг. 33B показана конкуренция отобранных антител с ACE2 за связывание с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2, экспрессируемого на поверхности клеток Expi293. На фиг. 33C показано блокирование ACE2-индуцированного выделения S1 из S-тримера на вирионах SARS-CoV-2 указанными антителами. На фиг. 33D показано, что были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (C) и показаны отношения S1/S2. На фиг. 33E показана конкуренция отобранных антител с CB6 за связывание с тримером шиповидного белка a SARS-CoV-2, экспрессируемого на поверхности клеток Expi293. На фиг. 33F показано блокирование CB6-индуцированного выделения S1 из S-тримера на вирионах SARS-CoV-2 указанными антителами. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 33G показано, что были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (F) и показаны отношения S1/S2

[0086] На фиг. 34A-E показаны структурные механизмы нейтрализации сконструированных моноклональных антител 12-16, 12-19 и NTD. На фиг. 34A показано наложение верхних и нижних протомеров RBD. На фиг. 34B показано расстояние Cα на остаток верхнего и нижнего протомера RBD, показанное на A. Пунктирные линии показывают границу каждого домена. На фиг. 34C показано структурное объяснение верхней конформании RBD блоков 12-16 и 12-19. На правой панели показаны подробные данные по конфликтам SD1RDB-up с 12-16 и 12-19, зеленая и голубая сферы представляют гликан N331 в нижнем протомере RBD и верхнем протомере RBD, соответственно. На фиг. 34D показана нейтрализующая активность моноклональных антител 12-16, 12-19 и 4-18 по сравнению с их формами F(ab')2. На фиг. 34E показаны структурные модели шиповидного белка, связанного с нейтрализующими антителами (12-16, 12-19 и антителами к антигенному сайту NTD).

[0087] На фиг. 35A-B показаны профили нейтрализации сконструированных mAb 12-16 и 12-19 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 35A показаны кривые нейтрализации антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками SARS-CoV-2. На фиг. 35B

показаны кривые нейтрализации антител против аутентичных вирусов D614G и B.1.1.529. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0088] На фиг. 36A-D показан генетический анализ сконструированных моноклональных антител 12-16 и 12-19. На фиг. 36A показано распределение генов зародышевой линии для антител 12-16 и 12-19. На фиг. 36B показан профиль ген-специфичных замен (GSSP) для антитела 12-16, точки представляют консервативные остатки в последовательности антитела по сравнению с геном зародышевой линии, CDR выделены прямоугольниками. На фиг. 36C показан профиль ген-специфичных замен (GSSP) для антитела 12-19, точки представляют консервативные остатки в последовательности антитела по сравнению с геном зародышевой линии, CDR выделены прямоугольниками. На фиг. 36D показан анализ соединения VDJ CDRH3 для 12-16 и 12-19. Нуклеотидные и аминокислотные остатки зародышевой линии показаны черным цветом, а соответствующие соединения окрашены в голубой цвет. Соматические гипермутации окрашены в красный цвет. Нуклеотиды, удаленные в результате обрезки экзонуклеазой, обозначены зачеркиванием. Синие нуклеотиды представляют собой добавление нуклеотидов N и P в местах соединения.

[0089] На фиг. 37A-G показана обработка данных крио-ЭМ для сконструированного антитела 12-16 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 37A показана репрезентативная микрофотография, показывающая распределение частиц шиповидного белка во льду. На фиг. 37B показан спектр мощности микрофотографии (слева) с соответствием функции передачи контраста (CTF) (справа). На фиг. 37C показаны отобранные средние значения класса 2D, показывающие начальный набор частиц шиповидного белка. На фиг. 37D показана глобальная уточненная кривая корреляции Фурье (FSC), показывающая общее разрешение. На фиг. 37E показана карта плотности, показанная в виде сетки для петли CDRH3 антитела, показывающая соответствие боковой цепи. На фиг. 37F показано локальное разрешение, сопоставленное с глобальной уточненной реконструкцией. На фиг. 37G показано локальное разрешение для поверхности контакта антитела 12-16, показанного сверху и снизу.

[0090] На фиг. 38A-G показана крио-ЭМ обработка данных для антитела 12-19 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 38A показана репрезентативная микрофотография, показывающая распределение частиц шиповидного белка во льду. На фиг. 38B показан спектр мощности микрофотографии (слева) с соответствием функции передачи контраста (CTF) (справа). На фиг. 38C показаны отобранные средние значения класса 2D, показывающие начальный набор частиц

шиповидного белка. На фиг. 38D показана глобальная уточненная кривая корреляции Фурье (FSC), показывающая общее разрешение. На фиг. 38E показана карта плотности, показанная в сетки для петли CDRH3 антитела, показывающая соответствие боковой цепи. На фиг. 38F показано локальное разрешение, сопоставленное с глобальной уточненной реконструкцией. На фиг. 38G показано локальное разрешение для поверхности контакта антитела 12-19, показанного сверху и снизу.

[0091] На фиг. 39A-B показано расположение мутаций в вариантах BA.2 и P.1 Омикрона в комплексе с антителами 12-16 и 12-19. На фиг. 39A показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1. Красные сферы представляют мутации варианта BA.2 Омикрона, антигенный суперсайт NTD выделен голубым цветом. На фиг. 39B показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1. Красные сферы представляют мутации в варианте P.1.

[0092] На фиг. 40A-C показаны структурные доказательства механизмов нейтрализации антител. На фиг. 40A показано наложение верхних и нижних протомеров RBD. На поверхности показан нижний протомер RBD, а на ленте показан верхний протомер RBD (PDB: 7krr). На фиг. 40B показана структурная модель, показывающая, что Fc или Fab антитела суперсайта NTD конфликтуют с димером hACE2. Полную структуру IgG получали путем наложения тяжелых цепей кристаллической структуры IgG (PDB:1IHZH) на антитело суперсайта (PDB: 7L2F). На фиг. 40C показано сравнение антител 12-16 и 12-19 с антителом NTD 5-7 и антителом SD1 S3H3.

[0093] На фиг. 41A-C показана нейтрализация VSV, псевдотипированного шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G, отобранными IgG и F(ab')2. На фиг. 41A показаны кривые нейтрализации отобранных IgG и F(ab')2 против псевдотипов VSV с шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 41B показана 50% ингибирующая концентрация (IC_{50}) для шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 41C показаны результаты ДСН-ПААГ-электрофореза для определения чистоты очищенного IgG (левая панель) и F(ab')2 (правая панель).

[0094] На фиг. 42A-C показано, что растворимый ACE2 или CB6 индуцирует выделение S1 из частиц VSV, псевдотипированных S-гликопротеинами SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 42A показана инкубация растворимого ACE2. На фиг. 42B показана инкубация CB6. На фиг. 42C показано, как были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (A) и (B), и показаны отношения S1/S2 для каждой

концентрации sACE2 или CB6.

[0095] На фиг. 43A-B показана кинетика связывания и аффинность отобранных антител. На фиг. 43A показано, что связывание антител с шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G определялось методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР). На фиг. 43B показаны сводные данные измерений кинетики и аффинности методом ППР.

[0096] На фиг. 44 показаны сбор данных крио-ЭМ и уточнение модели.

[0097] На фиг. 45A-B показано выравнивание последовательностей моноклональных антител, описанных в данном документе. На фиг. 45A показано множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов легкой цепи антител, раскрытых в данном документе. На фиг. 45B показано множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов тяжелой цепи антител, раскрытых в данном документе.

[0098] На фиг. 46A-B показана идентификация определяющих комплементарность областей (CDR) моноклональных антител. На фиг. 46A показано выравнивание последовательностей CDR в вариабельных доменах легкой цепи. На фиг. 46B показано выравнивание последовательностей CDR в вариабельных доменах тяжелой цепи.

[0099] На фиг. 47 показаны аминокислотные последовательности CDR в тяжелых цепях антител.

[0100] На фиг. 48 показаны аминокислотные последовательности CDR в легких цепях антител.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0101] Антитело представляет собой гетеромультимерный гликопротеин, содержащий по меньшей мере две тяжелые цепи и две легкие цепи аминокислотных последовательностей. Помимо антител класса IgM, интактные моноклональные антитела обычно представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Как правило, каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью дисульфидной связью. Каждая тяжелая и легкая цепь также имеет внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая тяжелая цепь имеет на одном конце цепи вариабельный домен (VH), за которым следует ряд константных областей. Каждая легкая цепь также имеет вариабельный домен (VL) на одном конце цепи и константную область на другом конце. Легкие цепи антител большинства видов позвоночных можно отнести к одному из двух типов: каппа и лямбда. Это отнесение основано на аминокислотной последовательности константной области. Вариабельные

домены антитела придают антителу специфичность связывания с конкретным антигеном, таким как поверхностный белок вируса. Определенные области вариабельных доменов демонстрируют уникальную вариабельность (гипервариабельность) своих аминокислотных последовательностей и называются определяющими комплементарность областями (CDR) антитела. Более консервативная часть вариабельной области называется каркасной областью (FR). Вариабельные домены тяжелой и легкой цепей антитела содержат по четыре FR, соединенных тремя CDR. CDR в каждой цепи удерживаются близко друг к другу посредством области FR вместе с CDR из другой цепи и способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антитела.

[0102] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к выделению, характеристике и секвенированию мощных и нейтрализующих моноклональных антител (mAb) широкого спектра действия против SARS-CoV-2 и его вариантов, а также родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления mAb выделяют из образцов крови пациентов. В некоторых вариантах осуществления mAb выделяют из образцов сыворотки пациентов. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вирусом SARS-CoV-2 (WA1). В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантом(-ами) SARS-CoV-2, содержащим(-и) мутацию E484K. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.526. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 V23P12. В некоторых вариантах пациенты инфицированы вирусом SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления пациенты заражаются SARS-CoV-2 посредством вакцинации против COVID-19.

[0103] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к конструированию мощных нейтрализующих моноклональных антител широкого спектра действия против SARS-CoV-2 и его вариантов, а также родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяют у пациентов с COVID-19. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вирусом SARS-CoV-2 (WA1). В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантом(-ами) SARS-CoV-2, содержащим(-и) мутацию E484K. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.526. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вариантным вирусом SARS-CoV-2 V23P12. В некоторых вариантах осуществления пациенты инфицированы вирусом SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления пациенты заражаются SARS-CoV-2 посредством вакцинации против COVID-19. В некоторых вариантах осуществления выделенные МКПК сортируют с использованием FACS-анализа. В некоторых вариантах осуществления выделенные МКПК сортируют с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления МКПК сортируют на наличие В-клеток памяти, специфичных для шиповидного (S) белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления парные последовательности антител получают из В-клеток памяти, специфичных для S-тримера. В некоторых вариантах осуществления последовательности получают с применением секвенирования РНК одиночных клеток. В некоторых вариантах осуществления последовательности антител получают с применением любого подходящего способа, известного в данной области техники. В

некоторых вариантах осуществления mAb конструируют *in vitro* из полученных последовательностей антител. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb экспрессируют вариабельные области иммуноглобулина mAb, выделенных из образцов крови пациентов. В некоторых вариантах осуществления mAb конструируют *in vitro* из полученных последовательностей антител после того, как последовательности были модифицированы или оптимизированы. В некоторых вариантах осуществления сконструированные антитела получают с применением любой подходящей экспрессионной или векторной системы, известной в данной области техники.

[0104] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к характеристике сконструированных mAb, специфичных для SAR-CoV-2, его вариантов или родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления профили связывания mAb характеризуются связыванием с шиповидными белками SAR-CoV-2, его вариантов или родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления профили нейтрализации mAb характеризуются нейтрализацией SAR-CoV-2, его вариантов или родственных коронавирусов. После характеристики описанные в данном документе моноклональные антитела демонстрируют исключительную активность и широту действия против исходного вируса SARS-CoV-2, множества вызывающих озабоченность вариантов (VOC) и представляющих интерес вариантов (VOI). В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в данном документе, демонстрируют значительную активность и широту действия против SARS-CoV-1 и других SARS-подобных коронавирусов.

[0105] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к способам применения сконструированных нейтрализующих mAb, описанных в данном документе, для лечения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, его вариантами или родственными коронавирусами. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к способам применения сконструированных mAb, описанных в данном документе, для лечения будущих SARS-подобных коронавирусных инфекций. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, снижают вирусную нагрузку у пациентов, инфицированных коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления сконструированные антитела, описанные в данном документе, уменьшают тяжесть заболевания у пациентов, инфицированных коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, улучшают клинический исход у пациента, инфицированного коронавирусом. В некоторых вариантах

осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (WA1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант(-ы) SARS-CoV-2, содержащий(-ие) мутацию E484K. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 V23P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет SARS-подобный коронавирус.

[0106] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к способам применения сконструированных mAb, описанных в данном документе, в качестве профилактики для предотвращения инфицирования людей коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления люди подвергаются высокому риску инфицирования коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления люди имеют низкий риск инфицирования коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления люди являются членами общей популяции. В некоторых вариантах осуществления люди являются медицинским персоналом. В некоторых вариантах осуществления люди являются первыми, у которых наблюдается ответ. В некоторых вариантах осуществления люди ранее были вакцинированы против коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления люди не были вакцинированы против коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к способам применения сконструированных mAb, описанных в данном документе, в качестве профилактики для предотвращения будущих

вспышек, вызываемых SARS-CoV-2, его вариантами или родственными SARS-подобными коронавирусами. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (WA1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант(-ы) SARS-CoV-2, содержащий(-ие) мутацию E484K. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 V23P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет SARS-подобный коронавирус.

[0107] В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, демонстрируют высокую активность и широту нейтрализации против SARS-CoV-2, его вариантов и других SARS-подобных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, представляют собой панкоронавирусные терапевтические средства для профилактики и лечения будущих вспышек коронавируса. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, вводят субъектам в рамках одного курса терапии. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, вводят субъектам в комбинации с одним или более противовирусными методами лечения. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, вводят субъектам в виде коктейля из двух или более mAb. В некоторых вариантах осуществления коктейль включает одно или более сконструированных антител, описанных в данном

документе, и одно или более антител, известных в данной области техники, специфичных к коронавирусам. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb, описанные в данном документе, можно вводить субъекту в рамках комбинированной терапии с любым другим подходящим лекарственным средством, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является пациент-человек. В некоторых вариантах осуществления субъект инфицирован вирусом SARS-CoV-2, вариантом вируса SARS-CoV-2 или родственным SARS коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления предполагается, что субъект инфицирован вирусом SARS-CoV-2, вариантом вируса SARS-CoV-2 или родственным SARS коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вариантом вируса SARS-CoV-2 или родственным SARS коронавирусом. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается высокому риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2, вариантным вирусом SARS-CoV-2 или родственным SARS коронавирусом.

[0108] В некоторых вариантах осуществления объект, описанный в настоящем документе, относится к идентификации антител из сыворотки выздоровевших пациентов, как описано ниже:

[0109] 1. В некоторых вариантах осуществления образцы сыворотки пациентов (вакцинированных или невакцинированных), инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вариантом SARS-CoV-2 или родственным коронавирусом, выделяют и оценивают способность потенциальных антител, содержащихся в этих образцах сыворотки, нейтрализовать SARS-CoV-2, различные вызываемые озабоченность варианты и/или родственные коронавирусы.

[0110] 2. В некоторых вариантах осуществления мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяют у тех пациентов, у которых проявлялась самая сильная активность, указанная в пункте 1 выше, с целью выделения В-клеток памяти, специфичных для S-тримера. В некоторых вариантах осуществления S-тример представляет собой S-тример SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления последовательности антител выделяют из этих одиночных В-клеток с помощью высокопроизводительного секвенирования.

[0111] 3. В некоторых вариантах осуществления гены из отдельных В-клеток, кодирующие эти последовательности mAb, синтезируют и клонируют в один или более векторов экспрессии. В некоторых вариантах осуществления эти сконструированные mAb

экспрессируются *in vitro* и очищаются для последующих анализов и характеристики.

[0112] 4. В некоторых вариантах осуществления сконструированные очищенные mAb тестируют на их способность нейтрализовать SARS-CoV-2, его варианты (с помощью анализа псевдотипированного вируса и анализа живого вируса) и родственные коронавирусы.

[0113] 5. В некоторых вариантах осуществления сконструированные антитела, описанные в данном документе, оказались лучшими в анализах с хорошей противовирусной активностью против SARS-CoV-2, множества вызывающих озабоченность вариантов (VOC) и представляющих интерес вариантов (VOI), а также родственных коронавирусов.

[0114] В некоторых вариантах осуществления высокая активность сконструированных mAb, описанных в данном документе, позволяет вводить субъектам меньшие количества для достижения желаемых клинических эффектов. Это может быть достигнуто за счет более низких дозировок и, следовательно, меньшего количества потенциальных побочных эффектом, схемы с менее частым введением или более низких затрат на производство антител. Это также может означать более быстрое выздоровление от заболевания и большую эффективность сконструированных mAb в целом.

[0115] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к описанным в данном документе mAb, нацеленным на множество эпитопов. В некоторых вариантах осуществления комбинированные коктейли из двух или более сконструированных mAb, описанных в данном документе, обеспечивают еще большую эффективность и снижают вероятность развития вирусной резистентности. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к применению сконструированного mAb, описанного в настоящем документе, для диагностики воздействия COVID-19 и применения в лабораторных исследованиях и разработках.

[0116] В определенных аспектах объект, описанный в данном документе, представляет собой сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, избирательно связывающий и нейтрализующий по меньшей мере часть вируса, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%,

67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0117] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую

аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0118] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления

антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

[0119] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления

антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

[0120] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из коронавирусов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой

штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0121] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, включающей сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент.

[0122] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0123] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0124] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

[0125] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие

комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

[0126] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В

некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0127] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит коктейль из двух или более сконструированных моноклональных антител. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит противовирусное средство.

[0128] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой способ получения сконструированных моноклональных антител, причем способ включает: a) выделение биологического образца из организма субъекта, инфицированного вирусом; b) определение того, обладает ли биологический образец нейтрализующей активностью против вируса; c) выделение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) из организмов субъектов, биологический образец которых обладает нейтрализующей активностью на стадии b); d) выделение B-клеток, специфичных к тримеру S-белка коронавируса, из МКПК, полученных на стадии c); e) выделение одной или более последовательностей моноклональных антител, селективных к тримеру S-белка коронавируса из B-клеток; f) определение последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, выделенных из отдельных B-клеток; g) клонирование последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, в один или более векторов экспрессии; h) экспрессию одного или более сконструированных моноклональных антител *in vitro*; и i) очистку одного или более сконструированных моноклональных антител.

[0129] В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой плазму. В некоторых вариантах осуществления субъект не вакцинирован против вируса. В некоторых вариантах осуществления субъект вакцинирован против вируса. В некоторых вариантах осуществления определение на стадии f) включает высокопроизводительное секвенирование.

[0130] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1,

RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K. В некоторых вариантах осуществления вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус NL63. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус RaTG13. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус WIV1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SHC014. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус LYRa11. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs7327. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4231. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

[0131] В определенных аспектах объект, описанный в настоящем документе, представляет собой сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывается с по меньшей мере частью вируса.

[0132] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0133] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0134] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0135] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой

вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0136] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0137] В некоторых аспектах объект, раскрытый в настоящем документе, обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

[0138] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0139] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0140] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

[0141] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0142] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах

осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0143] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0144] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию, включающую сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

[0145] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0146] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

[0147] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

[0148] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

[0149] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

[0150] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

[0151] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.

[0152] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

[0153] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

[0154] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

[0155] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4. В

некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

[0156] В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

[0157] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариант

коронавируса. В некоторых вариантах осуществления коронавирус является вирусом, родственным коронавирусу. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526 В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 D614G. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2). В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет вирус SARS-CoV-2 WA1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

[0158] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

[0159] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет

собой полинуклеотид, кодирующий антитело или его фрагмент, причем антитело или его фрагмент содержит любую из SEQ ID NO: 1-18.

[0160] В определенных аспектах объект, раскрытый в данном документе, представляет собой вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий антитело или его фрагмент, причем антитело или его фрагмент содержит любую из SEQ ID NO: 1-18.

Таблица 1. Варианты SARS-CoV-2 и линия потомков

Альфа	B.1.1.7 и линии Q
Бета	B.1.351 и линия потомков
Дельта	B.1.617.2 и линии AY
Гамма	P.1 и линия потомков
Эпсилон	B.1.427 и B.1.429
Эта	B.1.525
Йота	B.1.526
Каппа	B.1.617.1
Н/П	1.617.3
Мю	B.1.621, B.1.621.1
Омикрон	B.1.1.529 и линии BA
Дзета	P.2

<u>Последовательности антител</u>

[0161] Подчеркнутые и выделенные курсивом аминокислоты представляют собой соответствующие определяющие комплементарность области (CDR).

[0162] Антитела, связывающие рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного (S) белка коронавируса, который взаимодействует с рецепторным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на клетках-хозяевах.

[0163] SEQ ID NO: 1 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 10-16.

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKAS*<u>GFTFISSA</u>*MQWVRQARGQRLEWIGW*<u>IVVGSGNT</u>*NYAQKFQERVSITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC*<u>AAPYCNSTNCYDAFNI</u>*WGQGTMVTVSS

[0164] SEQ ID NO: 2 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 10-16.

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS*<u>QSVSSSY</u>*LAWYQQKPGQAPRLLIY*<u>GAS</u>*SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC*<u>QQYGRSPWT</u>*FGQGTKVDIK

[0165] SEQ ID NO: 3 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 10-40.

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GGSISSSNFY*WGWIRQPPGKGLEWIAS*ITYSGRT*FYNPSLKSRVAISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC*ARTFPSYYDRSGYHYLNYGMDV*WGQGTTVTVSS

[0166] SEQ ID NO: 4 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 10-40.

NFMLTQPHSMSESPGKTVTISCTRS*SGSIASNY*VQWYQQRPGSSPTTVIY*EDN*QRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC*QSYDSSSWV*FGGGTKLTVL

[0167] SEQ ID NO: 5 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 11-11.

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS*GGSISSGGYY*WSWIRQHPGKGLEWIGY*IYYSGST*YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYC*ASSNYYDGSGYNLLESYGMDV*WGQGTSVTVSS

[0168] SEQ ID NO: 6 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 11-11.

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS*SSNIGAGYD*VHWYQQLPGTAPKLLIY*GNS*NRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGLQAEDEADYYC*QSYDSSLSGSWV*FGGGTKVTVL

[0169] SEQ ID NO: 7 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 12-6.

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS*GGTFSNYA*ISWVRQAPGQGLEWMGG*FIRIFDTA*IYAQKFQGRVTITADESTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYC*ARSPYYYDKSGYYYFDH*WGQGTLVTVSS

[0170] SEQ ID NO: 8 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 12-6.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QNISSY*LNWYQQKPGKAPNLLIY*AAS*SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYSPQWT*FGQGTKVEIK

[0171] SEQ ID NO: 9 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 12-27.

EVQLVQSGAEVKKPGESLKMSCKGS*GYNFTFYW*IGWVRQMPGKGLEWMGS*IYPGDSE*TRYSPSFQGQVTISAATSISTAYLQWSSLKASDAAMYYC*TARLSGVQTALEYFDF*WGQGTLVTVSS

[0172] SEQ ID NO: 10 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 12-27.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS*QDITNH*LNWYQLRPGKAPKLLIY*DAS*NLDAGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC*QQYDNLLT*FGGGTKVEIK

[0173] SEQ ID NO: 13 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 10-28.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS*GFTFSSYD*MHWVRQAPGKGLEWVAV*ISYDGSSK*F YAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEETAVYYC*VKDGEQLVPLFDY*WGQGTLVT VSS

[0174] SEQ ID NO: 14 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 10-28.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS*QSISSY*LNWYQQKPGKAPKLLIY*AAS*SLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QQSYSTPGVT*FGPGTKVDIK

[0175] Антитела, связывающие N-концевой домен (NTD) S-белка.

[0176] SEQ ID NO: 11 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 13-2.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS*GFIFSDFG*MHWVRQAPGKGLEWVAV*ISYDGSN*K YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*KARDYYDISGFYHPPNFDY*WG QGTLVTVSS

[0177] SEQ ID NO: 12 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 13-2.

SYELTQPPSVSVSPGQTARIPCSGH*TLPKQY*AYWYQQKPGQAPVLVIY*KDS*ERPSGIPERF SGSSSGTTVTLTISGVQAEDEANYYC*QSADSSGTYWV*FGGGTKLTVL

[0178] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к конструированию mAb. В некоторых вариантах осуществления сконструированные mAb экспрессируют вариабельные области иммуноглобулинов mAb 2-16 или 12-19, которые были выделены из организма пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2.

[0179] Подчеркнутые и выделенные курсивом аминокислотные последовательности представляют собой соответствующие определяющие комплементарность области (CDR).

[0180] SEQ ID NO: 15 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 12-16.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS*GFTFSNYG*MHWVRQAPGKGLEWVAI*ISFDGSNR* YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYC*AKDLSFYYDISTGYYPQSYNSGT DV*WGQGTTVTVSS

[0181] SEQ ID NO: 16 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела

номер 12-16.

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGD*KLGDKY*ACWYQQKPGQSPVLVIY*QDN*KRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC*QGWDRSTGYYV*FGTGTKVTVL

[0182] SEQ ID NO: 17 представляет собой вариабельную область тяжелой цепи антитела номер 12-19.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCEAS*GFTFNTYD*MHWARQAPGKGLEWVAV*IWYDGSNK* FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*ARDRTPVYDILTGYYWPPPRVD GMDV*WGQGTTVTVSS

[0183] SEQ ID NO: 18 представляет собой вариабельную область легкой цепи антитела номер 12-19.

DNVMTQTPFSLSVTPGQPASISCKSS*QSLLHSDGKTY*LYWYLQKPGQSPQLLIY*EVS*NRFS GVPERFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQSIQLPFT*FGQGTKLEIK

Терапия антителами

[0184] В некоторых вариантах осуществления в терапии антителами используются моноклональные антитела, которые распознают заранее определенные антигены и специфически связываются с ними. В некоторых вариантах осуществления введение антитела субъекту стимулирует иммунную систему этого субъекта распознавать и атаковать такие антигены, как вирусы. В некоторых вариантах осуществления путь введения терапевтических антител субъектам представляет собой внутривенную (в/в) инфузию. В некоторых вариантах осуществления путь введения терапевтических антител субъектам представляет собой подкожную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления путь введения терапевтических антител субъектам представляет собой внутримышечную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтического антитела или коктейля из антител может быть достигнуто путем комбинации всех трех способов введения. В некоторых вариантах осуществления также возможно применение перорального пути для введения терапевтических антител. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, можно вводить субъекту любым применимым способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе сконструированные моноклональные антитела или коктейль из антител вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, вводят два, три, четыре раза, пять раз или более раз в день. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, вводят в общей сложности в

течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 дней или в течение 1 или 2 недель. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, вводят в течение периода, превышающего две недели. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, вводят в комбинации с любым терапевтически эффективным средством или комбинацией средств, известных в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

[0185] Ниже приведены примеры для облегчения более полного понимания настоящего изобретения. Следующие примеры иллюстрируют иллюстративные способы создания и применения изобретения. Однако объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в данных примерах, которые приведены только в целях иллюстрации, поскольку для получения аналогичных результатов можно применять альтернативные способы.

ПРИМЕР 1

[0186] На фиг. 1A-C показано выделение антител, специфичных для S-тримера SARS-CoV-2. Выделяют биологические образцы из организма вакцинированных или невакцинированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 или его вариантами. В одном варианте осуществления биологический образец представляет собой плазму. Затем образцы оценивают на способность потенциальных антител, содержащихся в этих образцах, нейтрализовать SARS-CoV-2 и различные вызывающие озабоченность варианты. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяют у тех пациентов, у которых проявлялась самая сильная активность, с целью выделения B-клеток памяти, специфичных для S-тримера. Последовательности, кодирующие антитела, выделяют из этих одиночных B-клеток. В некоторых вариантах осуществления восстановление может быть выполнено с применением высокопроизводительного секвенирования. Гены из отдельных B-клеток, кодирующие эти последовательности mAb, конструируют и клонируют в векторы экспрессии. mAb экспрессируют *in vitro* и очищают для последующего анализа и характеристики. В некоторых вариантах осуществления последовательности модифицируют или оптимизируют. Сконструированные, полученные *in vitro* и очищенные mAb затем проверяют на их способность нейтрализовать SARS-CoV-2, его варианты (как с помощью псевдотипированного вирусного анализа, так и с помощью анализа на живом вирусе), а также родственные коронавирусы. С помощью этой методики были идентифицированы сконструированные моноклональные антитела, обладающие наилучшей противовирусной активностью против SARS-CoV-2, множества

VOC и VOI, а также родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления было идентифицировано, что сконструированные моноклональные антитела, описанные в данном документе, обладают сильной противовирусной активностью и эффективностью против других SARS-подобных коронавирусов. На фиг. 1A показана иллюстративная схема стратегии выделения антител, специфичных к тримеру SARS-CoV-2 S. На фиг. 1B показана сортировка клеток от пациентов и здорового донора. На фиг. 1C показана проточная цитометрия SSC-A с использованием тримера S-белка вируса SARS-CoV-2.

[0187] На фиг. 2A-L показаны профили нейтрализации отобранных сконструированных моноклональных антител в отношении коронавируса дикого типа и вызывающих озабоченность вариантов PV. На фиг. 2A-F, в качестве контроля в анализе использовались шесть различных ранее описанных моноклональных антител или комбинаций антител. На фиг. 2G-L, шесть отобранных сконструированных моноклональных антител были очищены от супернатантов после трансфекции и дополнительно охарактеризованы на предмет их нейтрализующей активности против штамма SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, несущего мутацию D614G, восемь других вариантов, вызывающих озабоченность, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526, B.1.429, B.1.617.1, B.1.617.2 и B.1.1.1, а также SARS-CoV. Пятикратные серийные разведения сконструированных моноклональных антител от 10 мкг/мл до 0,64 нг/мл предварительно инкубировали с псевдовирусами с шиповидными белками коронавируса и добавляли к клеткам Vero E6. На фиг. 2A показаны mAb REGN10933 и REGN10987. На фиг. 2B показано mAb 2-7. На фиг. 2C показано mAb 2-36. На фиг. 2D показаны mAb LY-COV555 и CB6. На фиг. 2E показаны mAb Brii-196 и Brii-198. На фиг. 2F показаны mAb COV2-2196 и COV2-2130. На фиг. 2G показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 10-16. На фиг. 2H показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 2I показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 11-11. На фиг. 2J показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 12-6. На фиг. 2K показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 12-27. На фиг. 2L показан профиль нейтрализации сконструированного моноклонального антитела 13-2.

[0188] На фиг. 3 показаны значения IC_{50} (мкг/мл), полученные при нейтрализации SARS-CoV-2 и псевдовирусов SARS-CoV, отобранными сконструированными моноклональными антителами. Среди шести отобранных антител, четыре антитела, 10-16, 11-11, 10-40 и 12-27, продемонстрировали широкую и мощную нейтрализующую активность против множества вызывающих озабоченность вариантов, шиповидных

белков SARS-CoV-2 со значениями IC_{50} в диапазоне от 1 нг/мл до 284 нг/мл. Сконструированное моноклональное антитело 12-6 также проявляло мощную нейтрализующую активность со значениями IC_{50} в диапазоне от 1 нг/мл до 5 нг/мл против семи вариантов, включая B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429, B.1.526, B.1.617.1 и B.1.1.1. Сконструированное моноклональное антитело 13-2 продемонстрировало противовирусную эффективность со значениями IC_{50} в диапазоне от 5 нг/мл до 539 нг/мл против шести вариантов, включая B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526, B.1.617.1 и B.1.1.1. Примечательно, что два сконструированных моноклональных антитела, 10-40 и 11-11, демонстрируют значительную перекрестную реактивность против SARS-CoV со значениями IC_{50} от 19 нг/мл до 25 нг/мл, соответственно.

[0189] На фиг. 4A-J показана нейтрализация аутентичного SARS-CoV-2 и 6 его вариантов. На фиг. 4A-C, в качестве контроля в анализе использовали три различных моноклональных антитела. На фиг. 4D-I, шесть отобранных сконструированных моноклональных антител были очищены от супернатантов после трансфекции и дополнительно охарактеризованы на предмет их нейтрализующей активности против штамма USA-WA1/2020, пяти текущих вариантов, вызывающих озабоченность, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526 и B.1.617.1, и V236P12 (вирус, устойчивый к mAb 2-36). Пятикратные серийные разведения сконструированных моноклональных антител от 10 мкг/мл до 0,64 нг/мл предварительно инкубировали с аутентичными коронавирусами и добавляли к клеткам Vero E6. На фиг. 4A показана нейтрализация mAb 2-7. На фиг. 4B показана нейтрализация mAb S309. На фиг. 4C показана нейтрализация mAb 2-36. На фиг. 4D показана нейтрализация сконструированным mAb 10-16. На фиг. 4E показана нейтрализация сконструированным mAb 10-40. На фиг. 4F показана нейтрализация сконструированным mAb 11-11. На фиг. 4G показана нейтрализация сконструированным mAb 12-27. На фиг. 4H показана нейтрализация сконструированным mAb 12-6. На фиг. 4I показана нейтрализация сконструированным mAb 13-2. На фиг. 4J показана активность с показателями IC_{50} различных моноклональных антител. Среди шести отобранных антител, пять сконструированных антител, 10-16, 11-11, 10-40, 12-6 и 12-27, продемонстрировали широкую и мощную нейтрализующую активность против вариантов, вызывающих озабоченность, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526, B.1.167.1 со значениями IC_{50} в диапазоне от 1 нг/мл до 550 нг/мл. Сконструированное mAb 13-2 продемонстрировало противовирусную эффективность со значениями IC_{50} в диапазоне от 5 нг/мл до 38 нг/мл против трех вариантов, включая P.1, B.1.526 и B.1.617.1. Примечательно, что сконструированное mAb 10-40 ингибирует V236P12 (вирус, устойчивый к 2-36) со значением IC_{50} 15 нг/мл.

[0190] На фиг. 5A-H показаны широта действия и активность сконструированных моноклональных антител 10-28, 10-40 и 11-11 против SARS-подобных коронавирусов, которые используют рецептор ACE2 человека для проникновения в клетку-хозяина, в сравнении с другими моноклональными антителами. На фиг. 5A-D, в качестве контроля в анализе были использованы четыре различных ранее описанных моноклональных антитела. На фиг. 5E-G, 3 отобранных сконструированных моноклональных антитела, 10-28, 10-40 и 11-11, были очищены от супернатантов после трансфекции и дополнительно охарактеризованы на предмет их нейтрализующей активности против различных псевдотипированных вирусов, включая штамм Wuhan-Hu-1, вариант B.1.351, SARS-CoV и сарбековирусы человека, использующие ACE2. Пятикратные серийные разведения сконструированных моноклональных антител от 10 мкг/мл до 0,64 нг/мл предварительно инкубировали с псевдотипированными вирусами и добавляли к клеткам 293T-hACE2. На фиг. 5A показано моноклональное антитело 2-36. На фиг. 5B показано моноклональное антитело S309. На фиг. 5C показано моноклональное антитело COVA1-16. На фиг. 5D показано моноклональное антитело CR3022. На фиг. 5E показано сконструированное моноклональное антитело 10-28. На фиг. 5F показано сконструированное моноклональное антитело 10-40. На фиг. 5G показано сконструированное моноклональное антитело 11-11. На фиг. 5H показана активность различных сконструированных моноклональных антител. Сконструированное моноклональное антитело 10-28 продемонстрировало широкую и мощную нейтрализующую активность против сарбековирусов человека, использующих ACE2, GD-Pangolin, GX-Pangolin, RaTG13, WIV1, SHC014, Rs7327 и Rs4084 со значениями IC_{50} в диапазоне от 16 нг/мл до 521 нг/ мл. Сконструированное моноклональное антитело 10-11 продемонстрировало широкую и мощную нейтрализующую активность против всех протестированных сарбековирусов человека, использующих ACE2, GD-Pangolin, GX-Pangolin, RaTG13, WIV1, SHC014, LYRa11, Rs7327, Rs4231 и Rs4084 со значениями IC_{50} в диапазоне от 2 нг/мл до 30 нг/мл и со значениями IC_{90} в диапазоне от 27 нг/мл до 855 нг/мл. Сконструированное моноклональное антитело 11-11 продемонстрировало широкую и мощную нейтрализующую активность против всех протестированных сарбековирусов все человека, использующих ACE2, GD-Pangolin, GX-Pangolin, RaTG13, WIV1, SHC014, LYRa11, Rs7327, Rs4231 и Rs4084 со значениями IC_{50} в диапазоне от 3 нг/мл до 396 нг/мл.

ПРИМЕР 2 - Идентификация и сравнительный анализ антител, широко нейтрализующих сарбековирусы

[0191] В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе,

относится к трем сконструированным моноклональным антителам, 10-28, 10-40 и 11-11, с широкой нейтрализующей активностью против сарбековирусов. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к выделению и характеристике сконструированных mAb 10-28, 10-40 и 11-11. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к всестороннему сравнению трех сконструированных моноклональных антител, 10-28, 10-40 и 11-11, с другими нейтрализующими антителами широкого спектра действия, направленными на RBD. В некоторых вариантах осуществления сконструированное моноклональное антитело 10-40 нейтрализует или связывает все протестированные в данном документе сарбековирусы. В некоторых вариантах осуществления объект, раскрытый в данном документе, относится к структурным анализам, указывающим на общий высококонсервативный эпитоп в RBD шиповидных белков коронавируса, который специфически распознается этими нейтрализующими сконструированными антителами широкого спектра действия. В некоторых вариантах осуществления сконструированное антитело 10-40 и другие антитела широкого спектра действия имеют общий паратоп со специфическим мотивом в области CDRH3. В некоторых вариантах осуществления сконструированное антитело 10-40 обеспечивает защиту от SARS-CoV-2 на мышиной модели инфекции.

[0192] В некоторых вариантах осуществления объекта, раскрытого в данном документе, антитела выделяли из образцов крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с последующей вакцинацией, или инфицированных вариантом(-ами) SARS-CoV-2, содержащим(-и) мутацию E484K. После получения последовательностей антител из этих образцов описанные в данном документе моноклональные антитела были сконструированы *in vitro* и использованы для последующих экспериментов с целью определения характеристик. Наилучшие mAb, идентифицированные в данном документе, демонстрируют исключительную активность и широкий спектр действия против исходного SARS-CoV-2, множества вызывающих озабоченность вариантов (VOC) и представляющих интерес вариантов (VOI), а также родственных коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления сконструированные антитела, описанные в данном документе, демонстрируют значительную эффективность и широту действия против SARS-CoV-1 и других сарбековирусов.

[0193] В некоторых вариантах осуществления сконструированные нейтрализующие mAb, описанные в данном документе, можно применять для лечения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, его вариантами, а также будущих SARS-подобных

коронавирусных инфекций. В некоторых вариантах осуществления сконструированные моноклональные антитела, раскрытые в данном документе, снижают вирусную нагрузку коронавируса и/или тяжесть заболевания у пациентов. В некоторых вариантах осуществления сконструированные антитела, описанные в данном документе, в конечном итоге улучшают клинические исходы у пациентов. Описанные в данном документе сконструированные моноклональные антитела также можно применять в качестве профилактики для предотвращения инфицирования лиц из группы высокого риска вариантами SARS-CoV-2. Эти моноклональные антитела также потенциально применять в качестве профилактики для общей популяции в целях подготовки к будущим вспышкам, вызванным вариантами SARS-CoV-2 или SARS-подобными коронавирусами.

[0194] На фиг. 6A-C показана идентификация трех нейтрализующих сарбековирус сконструированных моноклональных антител широкого спектра действия – 10-28, 10-40 и 11-11. На фиг. 6A показано, что антитела были протестированы на связывание с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G, B.1.351 или SARS-CoV, а также с RBD D614G методом твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 6B показано ингибирование связывания ACE2 с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G, B.1.351 и SARS-CoV сконструированными антителами 10-28, 10-40 и 11-11. Тестирование проводилось методом твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 6C показано картирование эпитопов методом конкурентного твердофазного ИФА нейтрализующих антител широкого спектра действия, направленных на RBD. Отобранные антитела были протестированы на блокирование связывания биотинилированных моноклональных антител с тримерами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G.

[0195] На фиг. 7A-E показаны широта охвата и активность сконструированных моноклональных антител 10-40, 10-28 и 11-11. На фиг. 7A показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против псевдотипов VSV с SARS-CoV-2 D614G и вариантными шиповидными белками. На фиг. 7B показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против аутентичного SARS-CoV-2 и штаммов SARS-CoV в анализе снижения цитопатического действия. На фиг. 7C показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных моноклональных антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками сарбековируса. На фиг. 7D показаны титры связывания (EC_{50}) отобранных моноклональных антител с очищенными белками RBD, представляющими различные клады сарбековирусов и варианты SARS-CoV-2, измеренные методом

твердофазного ИФА. На фиг. 7E показано связывание антител с шиповидными белками коронавирусов, экспрессирующимися на поверхности клеток. GX-Pangolin, RaTG13 и GD-Pangolin представляют собой вирусы, родственные SARS-CoV-2, а остальные представляют собой нечеловеческие ACE2-зависимые вирусы.

[0196] На фиг. 8A-F показаны структурные и биоинформационные анализы выделенных антител. На фиг. 8A показаны реконструкции крио-ЭМ и области узнавания для распознавания моноклональных антител 10-40, 10-28 и 11-11 Fab, связанных с шиповидным белком B.1.351. Шип окрашен в светло-серый цвет, рецептор-связывающие домены (RBD) окрашены в зеленый, а гликаны окрашены в фиолетовый цвет, ориентированные мембраной вниз. Fab 10–40 окрашены в красный цвет, Fab 10–28 окрашены в желтый, а Fab 11–11 окрашены в темно-зеленый. Тяжелые цепи Fab закрашены более темным цветом, а легкие цепи закрашены более светлым цветом. Область узнавания каждого соответствующего антитела на внутренней стороне RBD отображается рядом с каждым шипом. На фиг. 8B показана кристаллическая структура Fab 10-40, связанного с USA-WA1/2020 SARS-CoV-2 RBD. На фиг. 8C показано сравнение областей узнавания эпитопов 10-28, 10-40, DH1047, COVA-1-16 и S2X259 на RBD SARS-CoV-2. RBD окрашен в соответствии с сохранением последовательности каждого остатка у 52 сарбековирусов. На фиг. 8D показано сравнение CDRH3 10-40, COVA1-16 и 2-36, полученных путем наложения RBD из каждого комплекса. CDRH3 трех антител связываются с RBD в очень похожей манере. На фиг. 8E показано выравнивание последовательностей тяжелой цепи антител 10-40, 2-36, C022 и COVA1-16, причем CDRH3 выровнены с последовательностью зародышевой линии гена IGHD3-22*01. Остатки паратопа подчеркнуты, а остатки, образующие водородные связи с RBD, окрашены в красный цвет. На ФИГ. 8F показано применение гена D в репертуаре антител здоровых доноров, упорядоченное по частоте.

[0197] На фиг. 9A-E показана профилактическая защита от адаптированного к организму мыши штамма SARSCoV-2 с помощью сконструированного моноклонального антитела 10-40. На фиг. 9A показано, что мутации в вирусе MA10 не перекрываются с эпитопом 10-40. Связывающий эпитоп 10-40 обозначен фиолетовым, а связывающий эпитоп ACE2 обозначен синим цветом. На фиг. 9B показана нейтрализация адаптированного к организму мыши штамма SARS-CoV-2 (MA10) антителом 10-40 в клетках Vero E6. На фиг. 9C показан график экспериментального исследования по изучению защиты у мышей, инфицированных SARS-CoV-2 MA10. На фиг. 9D показано изменение массы тела в каждой группе. Показано процентное изменение массы тела

отдельных мышей на 3-й день (N=8 мышей/группа). Двухсторонний t-критерий согласованных пар Уилкоксона использовали Для определения значимости, обозначенной *p*-значениями. На фиг. 9E показаны значения TCID50/гм легкого, полученные при 5-кратном титровании гомогената легкого каждой мыши.

[0198] На фиг. 10A-B показаны профили нейтрализации сывороток выздоровевших пациентов, отобранных для выделения антител (фиг. 10A), и сводные данные по титрам ID50 против каждого вируса (FIG. 10B). Сыворотки от двух пациентов анализируют на нейтрализацию против VSV, псевдотипированного шиповидным белком вариантов SARS-CoV-2 или шиповидным белком SARS-CoV. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0199] На фиг. 11A-L показаны отдельные кривые связывания для конкурентного твердофазного ИФА. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. На фиг. 11A показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 10-40. На фиг. 11B показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 10-28. На фиг. 11C показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 11-11. На фиг. 11D показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом 2-36. На фиг. 11E показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом DH1047. На фиг. 11F показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S2X259. На фиг. 11G показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом REGN10985. На фиг. 11H показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом ADG-2. На фиг. 11I показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом COVA1-16. На фиг. 11J показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе

антитела конкурируют с биотинилированным антителом CR3022. На фиг. 11K показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S2H97. На фиг. 11L показаны отдельные кривые связывания с тримером шиповидного белка, на которых описанные в данном документе антитела конкурируют с биотинилированным антителом S309.

[0200] На фиг. 12A-C показано кинетику и аффинности связывания сконструированных моноклональных антител 10-28, 10-40 и 11-11, а также других известных антител широкого спектра действия. Связывание антител с невариантными шиповидными белками SARS-CoV-2 (фиг. 12A) и SARS-CoV (фиг. 12B) определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Сенсоры, связанные с шиповидным белком, инкубировали с шестью различными концентрациями антител. Кинетические данные одного репрезентативного эксперимента соответствовали модели связывания в соотношении 1:1. (Фиг. 12C) Сводные данные измерений кинетики и аффинности методом ППР.

[0201] На фиг. 13A-C показан генетический анализ сконструированных моноклональных антител 10-40, 10-28 и 11-11. На фиг. 13A показана генетическая аннотация для трех нейтрализующих антител с широким спектром действия, использованных в данном исследовании: 10-28, 10-40 и 11-11. На фиг. 13B показано выравнивание последовательностей антитела 10-40 с генами его зародышевой линии и профиль ген-специфичных замен (GSSP) для IGHV4-39 и IGLV6-57. Точки обозначают консервативные остатки. Замена Y52T в тяжелой цепи 10-40 окрашена в красный цвет для обозначения редкой мутации. На фиг. 13C показана сигнатура класса 10-40-подобных воспроизводимых антител.

[0202] На фиг. 14A-L показаны профили нейтрализации антител против вариантов SARS-CoV-2. Кривые нейтрализации антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками SARS-CoV-2. На фиг. 14A показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14B показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14C показаны кривые нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14D показаны кривые нейтрализации mAb 2-36 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14E показаны кривые нейтрализации антитела DH1047 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14F показаны кривые нейтрализации антитела S2X259 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14G показаны кривые нейтрализации антитела REGN10985 против

вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14H показаны кривые нейтрализации антитела ADG-2 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14I показаны кривые нейтрализации антитела COVA1-16 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14J показаны кривые нейтрализации антитела CR3022 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14K показаны кривые нейтрализации антитела S2H97 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 14L показаны кривые нейтрализации антитела S309 против вариантов SARS-CoV-2. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0203] На фиг. 15A-M показаны профили нейтрализации антител против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. Кривые нейтрализации антител против аутентичных штаммов SARS-CoV-2 в анализе снижения цитопатического действия. Данные представлены как среднее значение ± СОС для трех технических повторов. На фиг. 15A показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. На фиг. 15B показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15C показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15D показаны профили нейтрализации mAb 2-36 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15E показаны профили нейтрализации антител DH1047 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15F показаны профили нейтрализации антитела S2X259 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15G показаны профили нейтрализации антитела REGN10985 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15H показаны профили нейтрализации антитела ADG-2 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15I показаны профили нейтрализации антитела CAVA1-16 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15J показаны профили нейтрализации антитела CR3022 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15K показаны профили нейтрализации антитела S2H97 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15L показаны профили нейтрализации антитела S309 против вариантов аутентичных вирусов SARS-CoV-2. На фиг. 15M показаны профили нейтрализации антител 10-40, 117/40, DH1047, REGN10985, ADG2, S2X259 и 2-36 против аутентичного SARS-CoV.

[0204] На фиг. 16A-L показаны профили нейтрализации антител против сарбековирусов. Кривые нейтрализации антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками сарбековирусов. На фиг. 16A показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 10-40 против сарбековирусов. На фиг. 16B показаны профили

нейтрализации сконструированного mAb 10-28 против сарбековирусов. На фиг. 16C показаны профили нейтрализации сконструированного mAb 11-11 против сарбековирусов. На фиг. 16D показаны профили нейтрализации антитела 2-36 против сарбековирусов. На фиг. 16E показаны профили нейтрализации антитела DH1047 против сарбековирусов. На фиг. 16F показаны профили нейтрализации антитела S2X259 против сарбековирусов. На фиг. 16G показаны профили нейтрализации антитела REGN10985 против сарбековирусов. На фиг. 16H показаны профили нейтрализации антитела ADG-2 против сарбековирусов. На фиг. 16I показаны профили нейтрализации антитела COVA1-16 против сарбековирусов. На фиг. 16J показаны профили нейтрализации антитела CR3022 против сарбековирусов. На фиг. 16K показаны профили нейтрализации антитела S2H97 против сарбековирусов. На фиг. 16L показаны профили нейтрализации антитела S309 против сарбековирусов. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0205] На фиг. 17A-N показана широта спектра перекрестно-реактивных антител, исследованных методом твердофазного ИФА на основе RBD. На фиг. 17A показано филогенетическое дерево коронавирусов на основании последовательностей белка RBD. Четыре филогенетически различные группы сарбековирусов обозначены разными цветами. На фиг. 17B-N показано связывание отобранных антител, описанных в настоящем документе, с панелью белков RBD, протестированных методом твердофазного ИФА. На фиг. 17B показано связывание антитела с RBD BM-4831. На фиг. 17C показано связывание антитела с RBD BtKY72. На фиг. 17D показано связывание антитела с RBD SHC014. На фиг. 17E показано связывание антитела с RBD WIV1. На фиг. 17F показано связывание антитела с RBD SARS-CoV. На фиг. 17G показано связывание антитела с RBD GX-Pangolin. На фиг. 17H показано связывание антитела с RBD RaTG13. На фиг. 17I показано связывание антитела с RBD SARS-CoV-2. На фиг. 17J показано связывание антитела с RBD B.1.351. На фиг. 17K показано связывание антитела с RBD Rf1. На фиг. 17L показано связывание антитела с RBD RmYN02. На фиг. 17M показано связывание антитела с RBD Rs4081. На фиг. 17N показано связывание антитела с RBD Yunnan2011.

[0206] На фиг. 18A-B показано связывание сконструированного моноклонального антитела 10-40 с клетками, экспрессирующими шиповидный белок коронавируса. На фиг. 18A показана стратегия гейтирования для количественного определения 10-40-положительных клеток из клеток Expi293, временно трансфицированных для экспрессии шиповидных белков коронавируса. На ФИГ. 18B показаны профили связывания сконструированного моноклонального антитела 10-40 с тримерами шиповидных белков,

экспрессируемыми на поверхности клеток Expi293.

[0207] На фиг. 19 показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) антитела, связанного с клетками, экспрессирующими шиповидный белок. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов.

[0208] На фиг. 20A-E показана крио-ЭМ обработка данных для сконструированного моноклонального антитела 10-40 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 20A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 20B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 20C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 20D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. На фиг. 20E показана модель кристаллической структуры жесткого тела Fab 10-40, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0209] На фиг. 21A-E показана крио-ЭМ обработка данных для сконструированного моноклонального антитела 10-28 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 21A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 21B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 21C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 21D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. На фиг. 21E показана модель а кристаллической структуры жесткого тела Fab 10-28, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0210] На фиг. 22A-E показана крио-ЭМ обработка данных для сконструированного моноклонального антитела 11-11 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 B.1.351. На фиг. 22A показана репрезентативная микрофотография, спектр мощности и соответствие функции передачи контраста (CTF). На фиг. 22B показаны репрезентативные средние значения для класса 2D, показывающие частицы шиповидного белка. На фиг. 22C показано глобальное согласованное уточнение кривой корреляции Фурье (FSC) (верхняя панель) и распределение углов обзора проекции частиц (нижняя панель). На фиг. 22D показана оценка локального разрешения по плотности поверхности для глобального уточнения. 22E показана модель гомологии жесткого тела Fab 11-11, докированного в крио-ЭМ карту, вид снаружи (слева) и изнутри (справа).

[0211] На фиг. 23A-B показаны кристаллические структуры. На фиг. 23A показана кристаллическая структура сконструированного моноклонального антитела 10-28 в комплексе с RBD невариантного SARS-CoV-2. RBD окрашен в зеленый цвет, тяжелые и легкие цепи окрашены в темно- и светло-желтый цвета. На фиг. 23B показан развернутый вид взаимодействий 10-28 с распознаванием RBD с помощью CDRL3 (верхняя панель) и распознаванием с помощью CDRH3 (нижняя панель), окрашенных, как на (A).

[0212] На фиг. 24A-D показано сравнение областей узнавания между сконструированными моноклональными антителами 10-40, 11-11 и 10-28, и опубликованными антителами. На фиг. 24A показано, что антитела 10-40, COVA1-16 и 2-36 распознают внутреннюю сторону внутренней поверхности RBD с одинаковым углом подхода. На фиг. 24B показано, что антитела 11-11, S2X259 и DH1047 распознают внешнюю сторону внутренней поверхности RBD с аналогичным углом подхода. На фиг. 24C показано, что антитела 10-28 и CR3022 связываются с нижней средней стороной внутренней поверхности RBD. ADG-2 связывается с верхней стороной внутренней поверхности RBD. Координаты атомов для ADG-2 недоступны, поэтому он моделируется путем докирования модели гомологии, основанной на 6APC, в карту EMD-23160, как описано (ссылка на ADG-2). На фиг. 24D показаны нанотела, которые широко нейтрализуют и распознают внутреннюю поверхность RBD с внешней стороны, аналогично антителам на панели B.

[0213] На фиг. 25A-C показано, что сконструированное моноклональное антитело 10-40 распознает консервативную область внутри RBD. На фиг. 25A показано выравнивание последовательностей сарбековирусов по эпитопу 10-40. На фиг. 25B показана консервативность последовательности эпитопа антитела 10-40 в сарбековирусах. На фиг. 26C показаны остатки эпитопа антитела 10-40 (красного цвета) в сравнении с недавно идентифицированными 5 родственными вирусами. Синим цветом обозначены ACE2-зависимые вирусы человека, желтым обозначены ACE2-независимые вирусы.

[0214] На фиг. 26 показана сигнатура класса 10-40-подобных воспроизводимых антител.

[0215] На фиг. 27 показаны сбор и обработка данных крио-ЭМ.

[0216] На фиг. 28 показаны статистические данные сбора и уточнения данных рентгеновской дифракции.

ПРИМЕР 3 – Системы и способ конструирования моноклональных антител против SARS-CoV-2 и его вариантов

[0217] Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19, описанные в

данном документе, обладают широкой способностью нейтрализации против вызывающих озабоченность вариантов SARS-CoV-2 и представляющих интерес вариантов. Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 проявляют также нейтрализующую активность в отношении вариантов Омикрона. Эти сконструированные антитела были выделены из сыворотки пациентов с инфекцией SAR-CoV-2. Структурный анализ, описанный в данном документе, показал, что сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 распознают шиповидный белок SARS-CoV-2 по новому и консервативному четвертичному эпитопу. Этот эпитоп расположен на стыке доменов SD1 и NTD шиповидного белка. Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 расположены между RBD/SD1 и NTD шиповидного белка так, что они образуют «клин», который не позволяет RBD шиповидного белка достичь «верхнего» положения. Как описано в настоящем документе, существует три различных механизма нейтрализации SARS-CoV-2 этими антителами, нацеленными на NTD.

[0218] **N**Профили нейтрализации отобранных моноклональных антител (mAb) в отношении вируса SARS-CoV-2 дикого типа (ДТ) и псевдовирусов вызывающих озабоченность вариантов SARS-CoV-2 (VOC PV) показаны на фиг. 29A-O. На фиг. 29A показана нейтрализация mAb REGN10933 и REGN10987. На фиг. 29B показана нейтрализация mAb 2-7. На фиг. 29C показана нейтрализация mAb 2-36. На фиг. 29D показана нейтрализация mAb LY-COV555 и CB6. На фиг. 29E показана нейтрализация mAb Brii-196 и Brii-198. На фиг. 29F показана нейтрализация mAb COV2-2196 и COV2-2130. На фиг. 29G показана нейтрализация сконструированным mAb 10-16. На фиг. 29H показана нейтрализация сконструированным mAb 10-28. На фиг. 29I показана нейтрализация сконструированным mAb 10-40. На фиг. 29J показана нейтрализация сконструированным mAb 11-11. На фиг. 29K показана нейтрализация сконструированным mAb 12-6. На фиг. 29L показана нейтрализация сконструированным mAb 12-16. На фиг. 29M показана нейтрализация сконструированным mAb 12-19. На фиг. 29N показана нейтрализация сконструированным mAb 12-27. На фиг. 29O показана нейтрализация сконструированным mAb 13-2. Моноклональные нейтрализующие антитела 12-16 и 12-19 проявляют активность широкого спектра против вируса SARS-CoV-2 дикого типа и его вариантов, включая B.1.1.7, B.1.351, B.1.526, B.1.429, B.1.617.1v1, B.1.617.2 и B.1.1.1.

[0219] На фиг. 30 показаны значения IC_{50}, полученные при нейтрализации вируса SARS-CoV-2 и псевдовирусов SARS-CoV, отобранными сконструированными моноклональными антителами. Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 демонстрируют IC_{50} в диапазоне от 0,01 мкг/мл до 0,1 мкг/мл против SARS-CoV-2

D614G, B.1.1.7, B.1.351, B.1.526, B.1.429, B.1.617.1, B.1.617.2 и C.37.

[0220] Активность и широта спектра действия *in vitro* и *in vivo* нейтрализующих антител 12-16 и 12-19 показаны на фиг. 31A-E. На фиг. 31A показаны титры нейтрализации (ID_{50}) сыворотки выздоровевшего пациента 12, выбранной для выделения антител. Псевдотипы VSV с шиповидным белком вариантов SARS-CoV-2 или шиповидным белком SARS-CoV нейтрализуются. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 31B показаны титры нейтрализации (IC_{50}) отобранных сконструированных mAb 12-16 и 12-19 против псевдотипов VSV с шиповидным белком SARS-CoV-2 или аутентичных вирусов. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 31C показано, что сконструированные антитела 12-16 и 12-19 были протестированы методом твердофазного ИФА на связывание с тримерами шиповидных белков вирусов SARS-CoV-2 D614G и B.1.351. Данные представлены как среднее значение ± СО для двух технических повторов. В отношении обоих антител связывание не наблюдается. Антитело S309 представляет собой антитело положительного контроля, которое эффективно нейтрализует псевдовирусы SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а также аутентичный вирус SARS-CoV-2, задействуя рецептор-связывающий домен (RBD) шиповидного (S) гликопротеина. На фиг. 31D показано связывание антитела с шиповыми белками SARS-CoV-2 D614G (желтый) и B.1.351 (синий), экспрессируемыми на поверхности клетки. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 31E показана профилактическая эффективность отобранных моноклональных антител у хомяков, инфицированных вариантом Омикрон. Три группы хомяков (n=6 в каждой группе) получали 10 мг/кг указанного лечения mAb путем внутрибрюшинной инъекции за день до интраназальной инокуляции 105 БОЕ варианта Омикрон. Вирусную нагрузку (log10 (копии РНК/106 копий β-актина)) и титры вируса (log10 (БОЕ на г)) измеряли в трахее и легких хомяков, инфицированных вирусом Омикрон через 4 дня после инфицирования. Планки погрешностей отображают среднее значение +СО. Каждый символ представляет отдельного хомяка с линией, обозначающей среднее значение по каждой группе. P-значения определяли с помощью однофакторного ANOVA с последующим применением критерия множественного сравнения Тьюки. .**$P < 0,01$; ***$P < 0,001$; ****$P < 0,0001$. Пунктирные линии обозначают пределы обнаружения анализа.

[0221] Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 нацелены на четвертичный и консервативный эпитоп между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым

доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса, как показано на фиг. 32A-G. На фиг. 32A показана структура крио-ЭМ сконструированного моноклонального антитела 12-16, находящегося в контакте с шиповидным белком. На панелях представлен вид сверху, вид сбоку и расположение определяющей комплементарность области (CDR) 12-16. Оранжевая и зеленая поверхности представляют собой область узнавания 12-16 на NTD и домене SD1 шиповидного белка, соответственно. На фиг. 32B показаны структуры крио-ЭМ сконструированного моноклонального антитела 12-19, находящегося в контакте с шиповидным белком. На панелях представлен вид сверху, вид сбоку и расположение CDR 12-19. Оранжевая и зеленая поверхности представляют собой область узнавания 12-19 на NTD и SD1, соответственно. На фиг. 32C показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1 шиповидного белка. Красная сфера представляет мутации в варианте Омикрон шиповидного белка, антигенный суперсайт NTD выделен голубым цветом. На фиг. 32D показаны остатки поверхности контакта и взаимодействие антитела 12-16 с SD1 (левая панель) и NTD (правая панель). Водородные связи окрашены желтыми пунктирными линиями. На фиг. 32E показаны остатки поверхности контакта и взаимодействие антитела 2-19 с SD1 (левая панель) и NTD (правая панель). Водородные связи окрашены желтыми пунктирными линиями. На фиг. 32F показаны область узнавания и энтропия остатков для В рецептор-связывающего мотива (RBM), суперсайта NTD, эпитопов 12-16 и 12-19 на поверхности шипа. На фиг. 32G показано сравнение энтропии остатков между RBM, суперсайтом NTD, эпитопами 12-16 и 12-19. Остатки представлены точками, а среднее геометрическое значение и 95% доверительный интервал (ДИ) для 4 групп остатков показаны синим, голубым, зеленым и фиолетовым цветом, соответственно. *P*-значения P между различными группами рассчитывались с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Символ двойной звездочки обозначает $P<0{,}0001$.

[0222] На фиг. 33A-G показан механизм NTD-специфичной нейтрализации сконструированных mAb против SARS-CoV-2. На фиг. 33A показаны 10 отобранных антител в комплексе с hACE2 и 1 шиповидным белком рецептор-связывающего домена (RBD) в «верхней»конформации. 9 из них являются нейтрализующими антителами, за исключением антитела 4-33. На фиг. 33B показана конкуренция отобранных антител с ACE2 за связывание с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2, экспрессируемого на поверхности клеток Expi293. Связывание ACE2 с тримером шиповидного белка определяли количественно путем инкубации клеток в растворе биотинилированного димерного ACE2 с последующим окрашиванием клеток с помощью стрептавидин-APC, промыванием клеток и измерением флуоресцентных популяций методом проточной

цитометрии. Антитело 2-15 к RBD и mAb REGN были включены в качестве положительного контроля. Антитело S2P6 к S2 использовали в качестве отрицательного контроля. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 33C показано блокирование ACE2-индуцированного выделения S1 из S-тримера на вирионах SARS-CoV-2 моноклональными антителами. Частицы VSV, псевдотипированные гликопротеинами шипидного белка вариантного SARS-CoV-2, предварительно обрабатывали различными дозами отобранных антител в течение получаса при 37°C, затем инкубировали с указанной концентрацией растворимого ACE2 (sACE2) в течение получаса при 37°C. Осажденные частицы VSV анализировали методом вестерн-блоттинга с антителами против S1, S2. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. Сконструированные моноклональные антитела 12-16 и 12-19 демонстрируют блокирование выделения S1 в диапазоне концентраций от 0 мкг/мл до 0,08 мкг/мл. На фиг. 33D показано, что были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (C) и показаны отношения S1/S2. На фиг. 33E показана конкуренция отобранных антител с антителом CB6 за связывание с тримером шиповидного белка a SARS-CoV-2, экспрессируемого на поверхности клеток Expi293. Связывание CB6 с тримером шиповидного белка определяли количественно путем инкубации клеток в растворе биотинилированного димерного CB6 с последующим окрашиванием клеток антителом к Fc IgG человека с APC, промыванием клеток и измерением флуоресцентных популяций методом проточной цитометрии. CB6 было включен в качестве положительного контроля. S2P6 к S2 использовали в качестве отрицательного контроля. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 33F показано блокирование CB6-индуцированного выделения S1 из S-тримера на вирионах SARS-CoV-2 указанными антителами. Частицы VSV, псевдотипированные S-гликопротеинами вариантного SARS-CoV-2, предварительно обрабатывали различными дозами отобранных антител в течение получаса при 37°C, затем инкубировали с указанной концентрацией CB6 в течение получаса при 37°C. Осажденные частицы VSV анализировали методом вестерн-блоттинга с антителами против S1, S2. Представленные данные являются репрезентативными данными одного из трех независимых экспериментов. На фиг. 33G показано, что были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (F) и показаны отношения S1/S2

[0223] На фиг. 34A-E показаны структурные механизмы нейтрализации сконструированных моноклональных антител 12-16, 12-19 и NTD. На фиг. 34A показано

наложение верхних и нижних протомеров RBD. На поверхности показан нижний протомер RBD, а на ленте показан верхний протомер RBD (PDB: 7krr). На фиг. 34B показано расстояние Cα на остаток верхнего и нижнего протомера RBD, показанное на A. Пунктирные линии показывают границу каждого домена. На фиг. 34C показано структурное объяснение блоков 12-16 и 12-19 с верхним протомером RBD. На правой панели показаны подробные данные по конфликтам SD1RDB-up с 12-16 и 12-19, зеленая и голубая сферы представляют гликан N331 в нижнем протомере RBD и верхнем протомере RBD, соответственно. На фиг. 34D показана нейтрализующая активность моноклональных антител 12-16, 12-19 и 4-18 по сравнению с их формами F(ab')2. На фиг. 34E показаны структурные модели шиповидного белка, связанного с нейтрализующими антителами (12-16, 12-19 и антителами к антигенному сайту NTD).

[0224] На фиг. 35A-B показаны профили нейтрализации сконструированных моноклональных антител 12-16 и 12-19 против вариантов SARS-CoV-2. На фиг. 35A показаны кривые нейтрализации антител против псевдотипов VSV с шиповидными белками SARS-CoV-2. На фиг. 35B показаны кривые нейтрализации антител против аутентичных вирусов D614G и B.1.1.529. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов.

[0225] На фиг. 36A-D показан генетический анализ сконструированных моноклональных антител 12-16 и 12-19. На фиг. 36A показано распределение генов зародышевой линии для антител 12-16 и 12-19. На фиг. 36B показан профиль ген-специфичных замен (GSSP) для антитела 12-16, точки представляют консервативные остатки в последовательности антитела по сравнению с геном зародышевой линии, CDR выделены прямоугольниками. На фиг. 36C показан профиль ген-специфичных замен (GSSP) для антитела 12-19, точки представляют консервативные остатки в последовательности антитела по сравнению с геном зародышевой линии, CDR выделены прямоугольниками. На фиг. 36D показан анализ соединения VDJ CDRH3 для 12-16 и 12-19. Нуклеотидные и аминокислотные остатки зародышевой линии показаны черным цветом, а соответствующие соединения окрашены в голубой цвет. Соматические гипермутации окрашены в красный цвет. Нуклеотиды, удаленные в результате обрезки экзонуклеазой, обозначены зачеркиванием. Синие нуклеотиды представляют собой добавление нуклеотидов N и P в местах соединения.

[0226] На фиг. 37A-G показана обработка данных крио-ЭМ для сконструированного моноклональное антитела 12-16 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 37A показана репрезентативная микрофотография, показывающая

распределение частиц шиповидного белка во льду. На фиг. 37B показан спектр мощности микрофотографии (слева) с соответствием функции передачи контраста (CTF) (справа). На фиг. 37C показаны отобранные средние значения класса 2D, показывающие начальный набор частиц шиповидного белка. На фиг. 37D показана глобальная уточненная кривая корреляции Фурье (FSC), показывающая общее разрешение. На фиг. 37E показана карта плотности, показанная в виде сетки для петли CDRH3 антитела, показывающая соответствие боковой цепи. На фиг. 37F показано локальное разрешение, сопоставленное с глобальной уточненной реконструкцией. На фиг. 37G показано локальное разрешение для поверхности контакта антитела 12-16, показанного сверху и снизу.

[0227] На фиг. 38A-G показана обработка данных крио-ЭМ для сконструированного антитела 12-19 в комплексе с тримером шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 38A показана репрезентативная микрофотография, показывающая распределение частиц шиповидного белка во льду. На фиг. 38B показан спектр мощности микрофотографии (слева) с соответствием функции передачи контраста (CTF) (справа). На фиг. 38C показаны отобранные средние значения класса 2D, показывающие начальный набор частиц шиповидного белка. На фиг. 38D показана глобальная уточненная кривая корреляции Фурье (FSC), показывающая общее разрешение. На фиг. 38E показана карта плотности, показанная в сетки для петли CDRH3 антитела, показывающая соответствие боковой цепи. На фиг. 38F показано локальное разрешение, сопоставленное с глобальной уточненной реконструкцией. На фиг. 38G показано локальное разрешение для поверхности контакта антитела 12-19, показанного сверху и снизу.

[0228] На фиг. 39A-B показано расположение мутаций в вариантах BA.2 и P.1 Омикрон в комплексе со сконструированными моноклональными антителами 12-16 и 12-19. На фиг. 39A показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1 шиповидного белка. Красные сферы представляют мутации варианта BA.2 Омикрона, антигенный суперсайт NTD выделен голубым цветом. На фиг. 39B показаны антитела 12-16 и 12-19 в комплексе с NTD и SD1 шиповидного белка. Красные сферы представляют мутации в варианте P.1.

[0229] На фиг. 40A-C показаны структурные доказательства механизмов нейтрализации антител. На фиг. 40A показано наложение верхних и нижних протомеров RBD. На поверхности показан нижний протомер RBD, а на ленте показан верхний протомер RBD (PDB: 7krr). На фиг. 40B показана структурная модель, показывающая, что Fc или Fab антитела суперсайта NTD конфликтуют с димером hACE2. Полную структуру IgG получали путем наложения тяжелых цепей кристаллической структуры IgG

(PDB:1IHZH) на антитело суперсайта (PDB: 7L2F). На фиг. 40C показано сравнение антител 12-16 и 12-19 с антителом NTD 5-7 и антителом SD1 S3H3.

[0230] На фиг. 41A-C показана нейтрализация VSV, псевдотипированного шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G, отобранными антителами класса IgG (ДТ) и формата F(ab')2. На фиг. 41A показаны кривые нейтрализации отобранных антител класса IgG и формата F(ab')2 против псевдотипов VSV с шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 41B показана 50% ингибирующая концентрация (IC_{50}) для шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. Данные представлены как среднее значение ± СО для трех технических повторов. На фиг. 41C показаны результаты ДСН-ПААГ-электрофореза для определения чистоты очищенного IgG (левая панель) и F(ab')2 (правая панель).

[0231] На фиг. 42A-C показано, что растворимый ACE2 или CB6 индуцирует выделение S1 из частиц VSV, псевдотипированных гликопротеинами шиповидного белка SARS-CoV-2 D614G. На фиг. 42A и B показано, что частицы VSV, псевдотипированные S-гликопротеинами вариантного SARS-CoV-2 D614G, инкубировали с указанными концентрациями растворимого ACE2 (sACE2) или CB6 в течение полутора часов при 37°C, соответственно. Осажденные частицы VSV анализировали методом вестерн-блоттинга с антителами против S1, S2. На фиг. 42C показано, как были измерены интенсивности полос гликопротеина S1 и S2 на (A) и (B), и показаны отношения S1/S2 для каждой концентрации sACE2 или CB6.

[0232] На фиг. 43A-B показана кинетика связывания и аффинность отобранных антител. На фиг. 43A показано, что связывание антител с шиповидным белком SARS-CoV-2 D614G определялось методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР). Сенсоры, связанные с шиповидным белком, инкубировали с шестью различными концентрациями антител. Кинетические данные одного репрезентативного эксперимента соответствовали модели связывания в соотношении 1:1. На фиг. 43B показаны сводные данные измерений кинетики и аффинности методом ППР.

[0233] На фиг. 44 показаны сбор данных крио-ЭМ и уточнение модели.

[0234] На фиг. 45A-B показано выравнивание последовательностей моноклональных антител, описанных в данном документе. На фиг. 45A показано множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов легкой цепи антител, раскрытых в данном документе. На фиг. 45B показано множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов тяжелой цепи антител, раскрытых в данном документе.

[0235] На фиг. 46A-B показана идентификация определяющих комплементарность областей (CDR) моноклональных антител. На фиг. 46A показано выравнивание последовательностей CDR в вариабельных доменах легкой цепи. На фиг. 46B показано выравнивание последовательностей CDR в вариабельных доменах тяжелой цепи.

[0236] На фиг. 47 показаны аминокислотные последовательности CDR в тяжелых цепях.

[0237] На фиг. 48 показаны аминокислотные последовательности CDR в легких цепях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, избирательно связывающее и нейтрализующее по меньшей мере часть вируса, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

2. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%,

99% идентична SEQ ID NO: 2.

3. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

4. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

5. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

6. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

7. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%,

62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.

8. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

9. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2.

10. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4.

11. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную идентичную SEQ ID NO: 6.

12. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8.

13. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10.

14. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12.

15. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

16. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2.

17. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4.

18. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6.

19. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8.

20. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10.

21. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12.

22. Антитело или фрагмент по п. 1, причем антитело или его функциональный

фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

23. Антитело или фрагмент по п. 1, причем вирус представляет собой коронавирус.

24. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус выбран из коронавирусов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1.

25. Антитело или фрагмент по п. 24, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.

26. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа.

27. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G.

28. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1.

29. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7.

30. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351.

31. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1.

32. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526.

33. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429.

34. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1.

35. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1.

36. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2.

37. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K.

38. Антитело или фрагмент по п. 25, причем вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12.

39. Антитело или фрагмент по п. 24, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

40. Антитело или фрагмент по п. 24, причем коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV.

41. Антитело или фрагмент по п. 24, причем коронавирус представляет собой вирус NL63.

42. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin.

43. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin.

44. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус RaTG13.

45. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус WIV1.

46. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус SHC014.

47. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус LYRa11.

48. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус Rs7327.

49. Антитело или фрагмент по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус Rs4231.

50. Антитело по п. 23, причем коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

51. Способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент.

52. Способ по п. 51, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%,

67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

53. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

54. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

55. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

56. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

57. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

58. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.

59. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

60. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2.

61. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID

NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4.

62. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6.

63. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8.

64. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10.

65. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12.

66. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

67. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2.

68. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4.

69. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую

определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6.

70. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8.

71. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10.

72. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12.

73. Способ по п. 52, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

74. Способ по п. 51, в котором вирус представляет собой коронавирус.

75. Способ по п. 74, в котором коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1.

76. Способ по п. 75, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.

77. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа.

78. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G.

79. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1.

80. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7.

81. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351.

82. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1.

83. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526.

84. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429.

85. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.1.

86. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1.

87. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2.

88. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K.

89. Способ по п. 76, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12.

90. Способ по п. 75, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

91. Способ по п. 75, в котором коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV.

92. Способ по п. 75, в котором коронавирус представляет собой вирус NL63.

93. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin.

94. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin.

95. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус RaTG13.

96. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус WIV1.

97. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус SHC014.

98. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус LYRa11.

99. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs7327.

100. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs4231.

101. Способ по п. 74, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

102. Способ по п. 51, в котором композиция содержит коктейль из двух или более сконструированных моноклональных антител.

103. Способ по п. 51, в котором композиция дополнительно содержит противовирусное средство.

104. Способ получения сконструированных моноклональных антител, включающий:

a) выделение биологического образца из организма субъекта, инфицированного вирусом;

b) определение того, обладает ли биологический образец нейтрализующей активностью против вируса;

c) выделение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) из организмов

субъектов, биологический образец которых обладает нейтрализующей активностью на стадии b);

d) выделение В-клеток, специфичных к тримеру S-белка коронавируса, из МКПК, полученных на стадии c);

e) выделение одной или более последовательностей моноклональных антител, селективных к тримеру S-белка коронавируса из В-клеток;

f) определение последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, выделенных из отдельных В-клеток;

g) клонирование последовательности, кодирующей одно или более моноклональных антител, в один или более векторов экспрессии;

h) осуществление экспрессии одного или более сконструированных моноклональных антител *in vitro*; и

i) очистку одного или более сконструированных моноклональных антител.

105. Способ по п. 104, в котором биологический образец представляет собой плазму.

106. Способ по п. 104, в котором субъект не вакцинирован против вируса.

107. Способ по п. 104, в котором субъект вакцинирован против вируса.

108. Способ по п. 104, в котором определение в на стадии f) включает высокопроизводительное секвенирование.

109. Способ по п. 104, в котором вирус представляет собой коронавирус.

110. Способ по п. 109, в котором коронавирус выбран из штаммов, включающих SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, 229E, NL63, OC43, BM-4831, BtKY72, Rf1, RmYN02, Rs4081, Yunnan2011, ZC45, As6526, Rs4237, Rs4081 и HKU1.

111. Способ по п. 110, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2.

112. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм дикого типа.

113. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм SARS-CoV-2 D614G.

114. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм WA1.

115. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.7.

116. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.351.

117. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм P.1.

118. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526.

119. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.429.

120. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм

B.1.617.1.

121. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.1.1.

122. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.617.2.

123. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм B.1.526-E484K.

124. Способ по п. 111, в котором вирус SARS-CoV-2 представляет собой штамм V236P12.

125. Способ по п. 110, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

126. Способ по п. 110, в котором коронавирус представляет собой вирус MERS-CoV.

127. Способ по п. 110, в котором коронавирус представляет собой вирус NL63.

128. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус GD-Pangolin.

129. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус GX-Pangolin.

130. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус RaTG13.

131. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус WIV1.

132. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус SHC014.

133. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус LYRa11.

134. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs7327.

135. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs4231.

136. Способ по п. 109, в котором коронавирус представляет собой вирус Rs4084.

137. Сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

138. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15.

139. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

140. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%,

77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

141. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

142. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

143. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

144. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16.

145. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

146. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16.

147. Антитело или фрагмент по п. 137, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность,

содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

148. Антитело или фрагмент по п. 137, причем вирус представляет собой коронавирус.

149. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариант коронавируса.

150. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вирус, родственный коронавирусу.

151. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа.

152. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7.

153. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351.

154. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1.

155. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526.

156. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429.

157. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1.

158. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2.

159. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1.

160. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37.

161. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529).

162. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1).

163. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1).

164. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2).

165. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621.

166. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 WA1.

167. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1.

168. Антитело или фрагмент по п. 148, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

169. Антитело или фрагмент по п. 137, причем по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса.

170. Антитело или фрагмент по п. 137, причем по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса.

171. Антитело или фрагмент по п. 137, причем по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса.

172. Антитело или фрагмент по п. 137, причем по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

173. Способ лечения субъекта, имеющего вирусную инфекцию, или предотвращения развития вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

174. Способ по п. 173, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15.

175. Способ по п. 173, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

176. Способ по п. 173, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом

последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17.

177. Способ по п. 173, причем антитело или его функциональный фрагмент содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, при этом последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

178. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

179. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

180. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16.

181. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

182. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16.

183. Способ по п. 173, в котором антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

184. Способ по п. 173, в котором вирус представляет собой коронавирус.

185. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариант коронавируса.

186. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вирус, родственный коронавирусу.

187. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа.

188. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7.

189. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351.

190. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1.

191. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526.

192. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429.

193. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1.

194. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2.

195. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1.

196. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 D614G.

197. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37.

198. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529).

199. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1)

200. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус

SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1).

201. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2).

202. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621.

203. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 WA1.

204. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1.

205. Способ по п. 184, в котором коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

206. Способ по п. 173, в котором по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса.

207. Способ по п. 173, в котором по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса.

208. Способ по п. 173, в котором по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса.

209. Способ по п. 173, в котором по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

210. Фармацевтическая композиция, содержащая сконструированное моноклональное антитело или его функциональный фрагмент, причем антитело или его фрагмент избирательно связывает по меньшей мере часть вируса.

211. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит аминокислотную последовательность, причем последовательность по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6, по

меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16, по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17, или по или меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

212. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 2.

213. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%,

97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 4.

214. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 6.

215. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 8.

216. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 10.

217. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 12.

218. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей

мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 14.

219. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 16.

220. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% идентична SEQ ID NO: 18.

221. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 2.

222. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4.

223. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 6.

224. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 8.

225. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, идентичную SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 10.

226. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 12.

227. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14.

228. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 16.

229. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 18.

230. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 1 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 2.

231. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 3 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 4.

232. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 5 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 6.

233. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его

функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 8.

234. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 9 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 10.

235. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 11 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 12.

236. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 13 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 14.

237. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 15 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 16.

238. Фармацевтическая композиция по п. 210, в которой антитело или его функциональный фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 17 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO: 18.

239. Фармацевтическая композиция по п. 210, причем вирус представляет собой коронавирус.

240. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариант коронавируса.

241. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой

вирус, родственный коронавирусу.

242. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 (D614G) дикого типа.

243. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.7.

244. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.351.

245. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 P.1.

246. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.526.

247. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.429.

248. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.1v1.

249. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.617.2.

250. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.1.1.

251. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV-2 D614G.

252. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 C.37.

253. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон (B.1.1.529).

254. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 (B.1.1.529.1).

255. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529.1.1).

256. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 Омикрон BA.2 (B.1.1.529.2).

257. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вариантный вирус SARS-CoV-2 B.1.621.

258. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой

вирус SARS-CoV-2 WA1.

259. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой любой вирус из таблицы 1.

260. Фармацевтическая композиция по п. 239, причем коронавирус представляет собой вирус SARS-CoV.

261. Фармацевтическая композиция по п. 210, причем по меньшей мере часть вируса содержит шиповидный белок коронавируса.

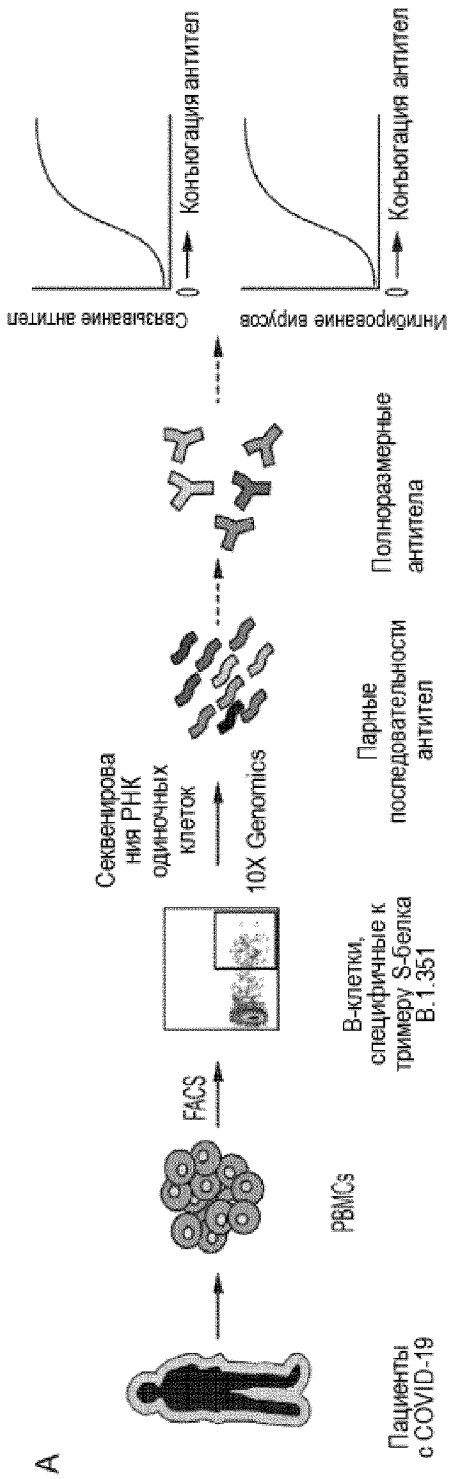
262. Фармацевтическая композиция по п. 210, причем по меньшей мере часть вируса содержит соединение между субдоменом 1 (SD1) и N-концевым доменом (NTD) шиповидного белка коронавируса.

263. Фармацевтическая композиция по п. 210, причем по меньшей мере часть вируса содержит субдомен 1 (SD1) шиповидного белка коронавируса.

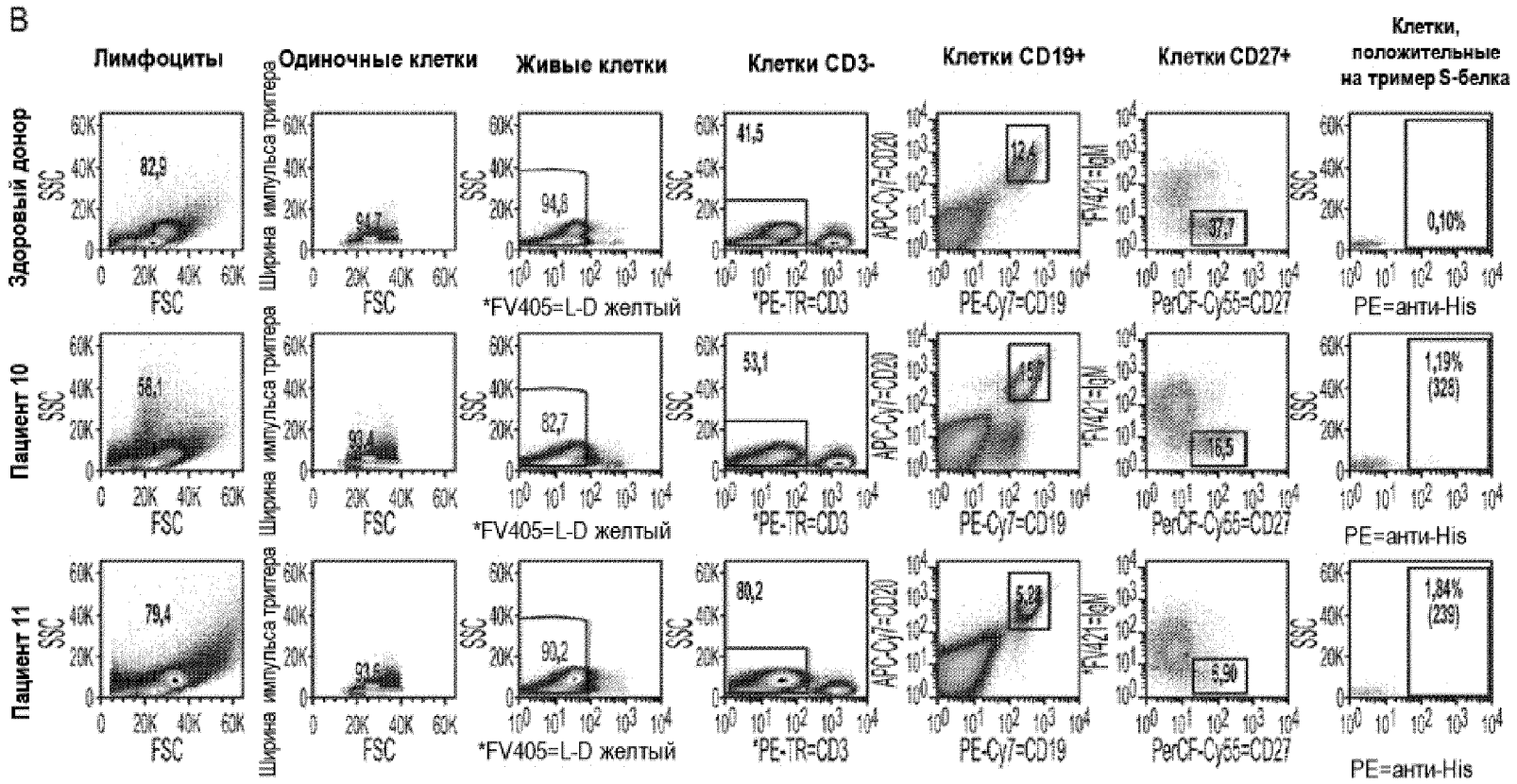
264. Фармацевтическая композиция по п. 210, причем по меньшей мере часть вируса содержит N-концевой домен (NTD) шиповидного белка коронавируса.

265. Полинуклеотид, кодирующий антитело или его фрагмент, причем антитело или его фрагмент содержит любую из SEQ ID NO: 1-18 или их комбинацию.

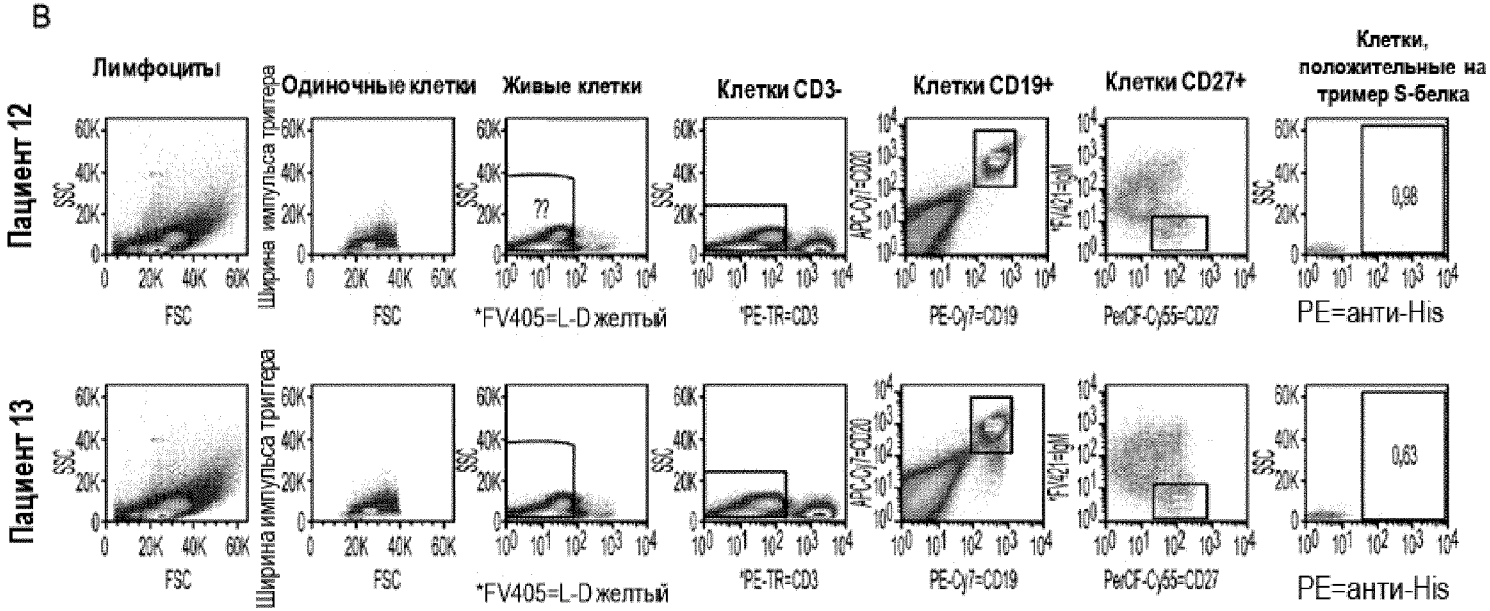
266. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 265.


A
Пациенты с COVID-19
PBMCs
FACS
В-клетки, специфичные к тримеру S-белка B.1.351
Секвенирования РНК одиночных клеток
10X Genomics
Парные последовательности антител
Полноразмерные антитела
Связывание антител
Конъюгация антител
Нейтрализация вирусов
Конъюгация антител

Фиг. 1A

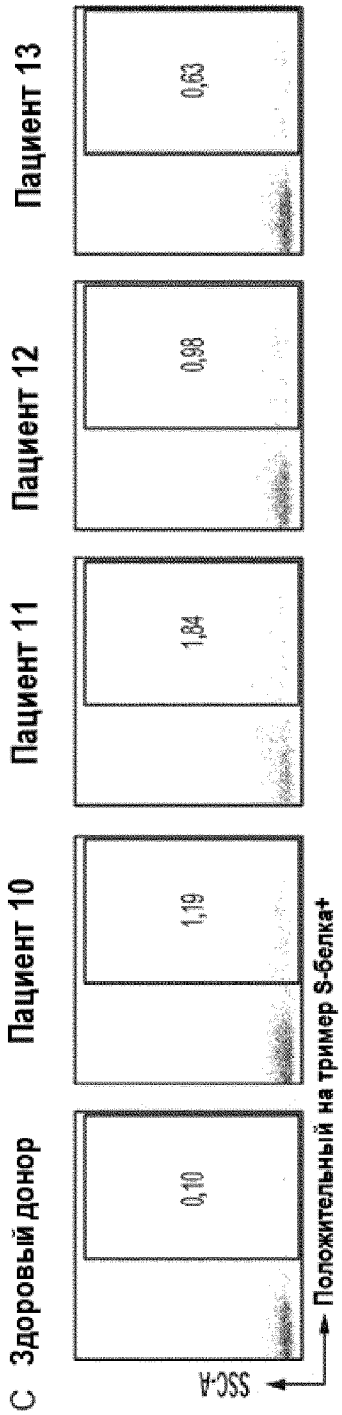

B
Лимфоциты
Одиночные клетки
Живые клетки
Клетки CD3-
Клетки CD19+
Клетки CD27+
Клетки, положительные на тример S-белка
Здоровый донор
Пациент 10
Пациент 11
SSC
FSC
Ширина импульса триптера
*FV405=L-D желтый
*PE-TR=CD3
APC-Cy7=CD20
PE-Cy7=CD19
*FV421=IgM
PerCP-Cy55=CD27
PE=анти-His
82,9
94,6
41,5
12,4
37,7
0,10%
58,1
82,7
53,1
15,7
16,5
1,19%
(328)
79,4
93,2
80,2
5,24
5,90
1,84%
(239)

Фиг. 1B

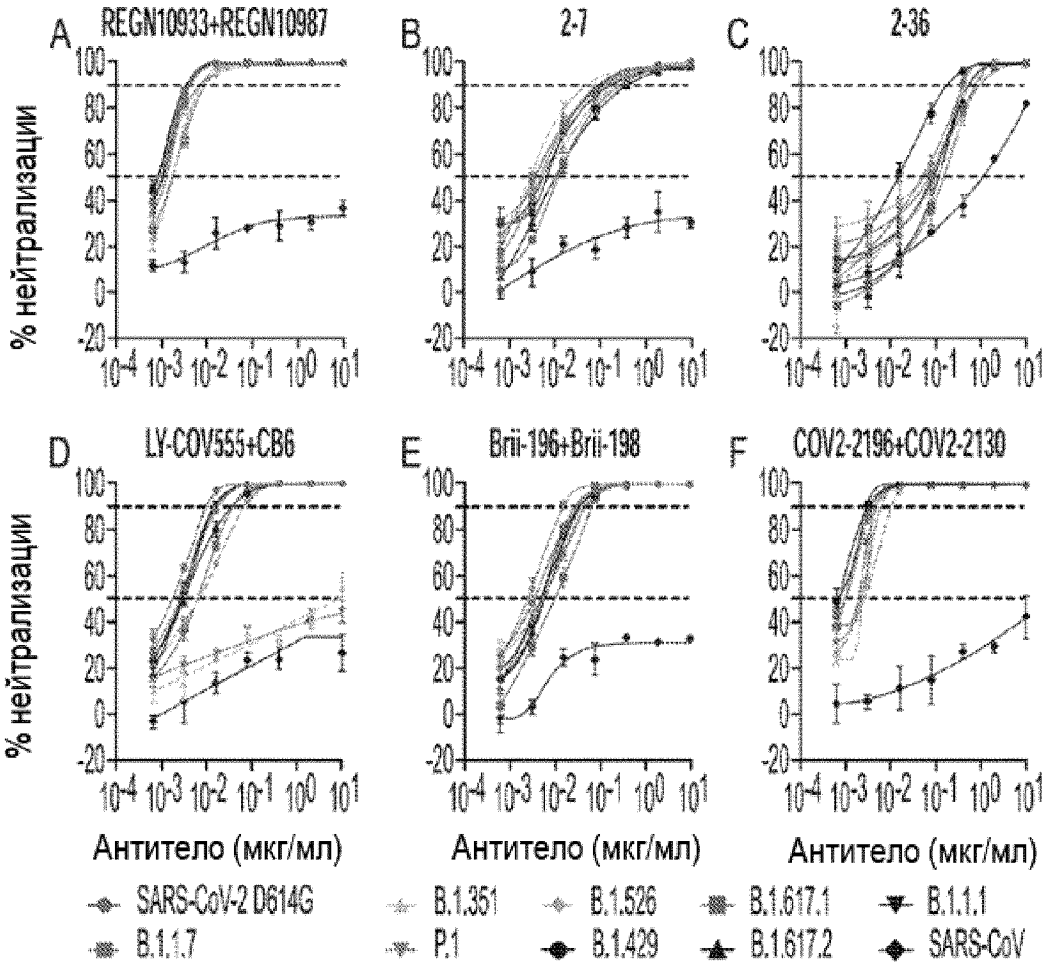


Фиг. 1B

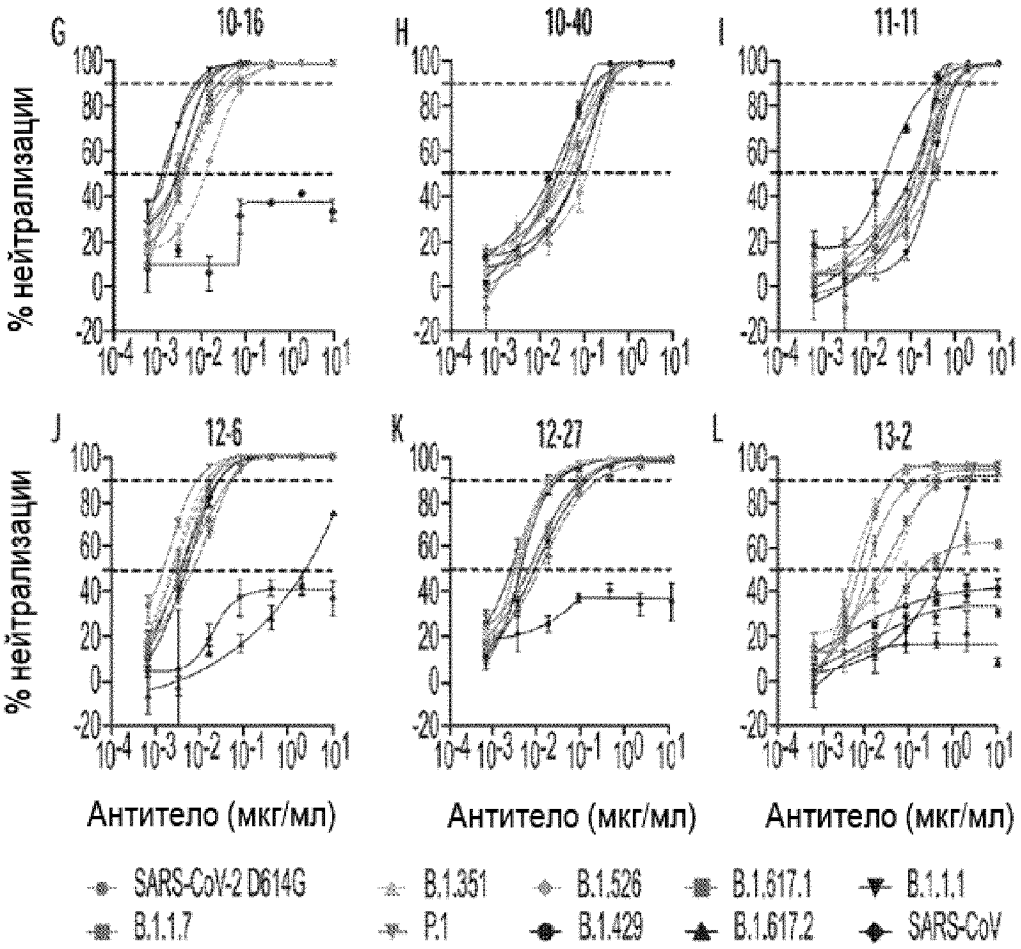
Продолжение


C Здоровый донор
Пациент 10
Пациент 11
Пациент 12
Пациент 13
0,10
1,19
1,84
0,98
0,63
SSC-A
Положительный на тример S-белка+

Фиг. 1C


A
REGN10933+REGN10987
B
2-7
C
2-36
D
LY-COV555+CB6
E
Brii-196+Brii-198
F
COV2-2196+COV2-2130
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
SARS-CoV-2 D614G
B.1.351
B.1.526
B.1.617.1
B.1.1.1
B.1.1.7
P.1
B.1.429
B.1.617.2
SARS-CoV

Фиг. 2A-F


G
10-16
H
10-40
I
11-11
J
12-6
K
12-27
L
13-2
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
SARS-CoV-2 D614G
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.526
B.1.429
B.1.617.1
B.1.617.2
B.1.1.1
SARS-CoV

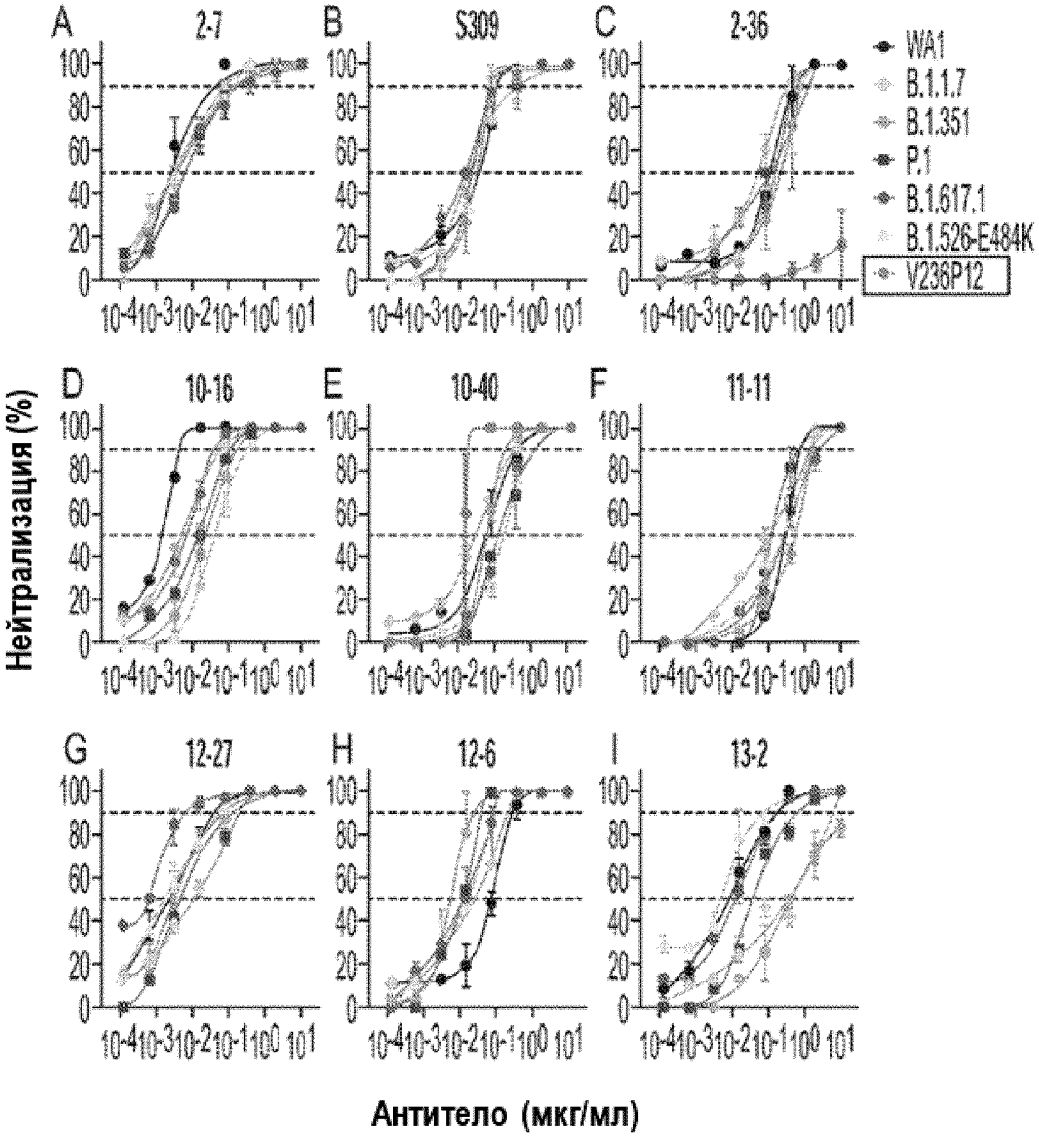
Фиг. 2G-L

IC50 (мкг/мл)	ДТ	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.526	B.1.429	B.1.617.1	B.1.617.2	B.1.1.1	SARS-CoV
2-7	0,003	0,005	0,003	0,004	0,005	0,006	0,012	0,011	0,007	>10
2-36	0,070	0,084	0,106	0,050	0,055	0,015	0,149	0,117	0,091	1,106
REGN10933+REGN10987	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	>10
COV2-2196+COV2-2130	0,001	0,001	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	>10
LY-COV555+CB6	0,002	0,003	7,024	>10	0,006	0,003	0,006	0,003	0,003	>10
Brii196+Brii198	0,005	0,003	0,004	0,003	0,006	0,005	0,010	0,006	0,005	>10
10-16	0,003	0,004	0,004	0,003	0,013	0,001	0,004	0,003	0,002	>10
10-40	0,026	0,035	0,053	0,045	0,117	0,027	0,069	0,063	0,069	0,019
11-11	0,207	0,372	0,170	0,111	0,140	0,106	0,176	0,128	0,284	0,025
12-6	0,007	0,004	0,002	0,001	0,002	0,004	0,003	2,476	0,005	>10
12-27	0,006	0,011	0,003	0,006	0,003	0,002	0,003	0,004	0,008	>10
13-2	0,022	0,172	0,036	0,011	0,005	>10	0,007	>10	0,539	>10

IC_{50} (мкг/мл)

- <0,01
- 0,01-0,1
- 0,1-1
- 1-10
- >10

Фиг. 3


A
2-7
B
S309
C
2-36
D
10-16
E
10-40
F
11-11
G
12-27
H
12-6
I
13-2
WA1
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.617.1
B.1.526-E484K
V236P12
Нейтрализация (%)
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 4A-I

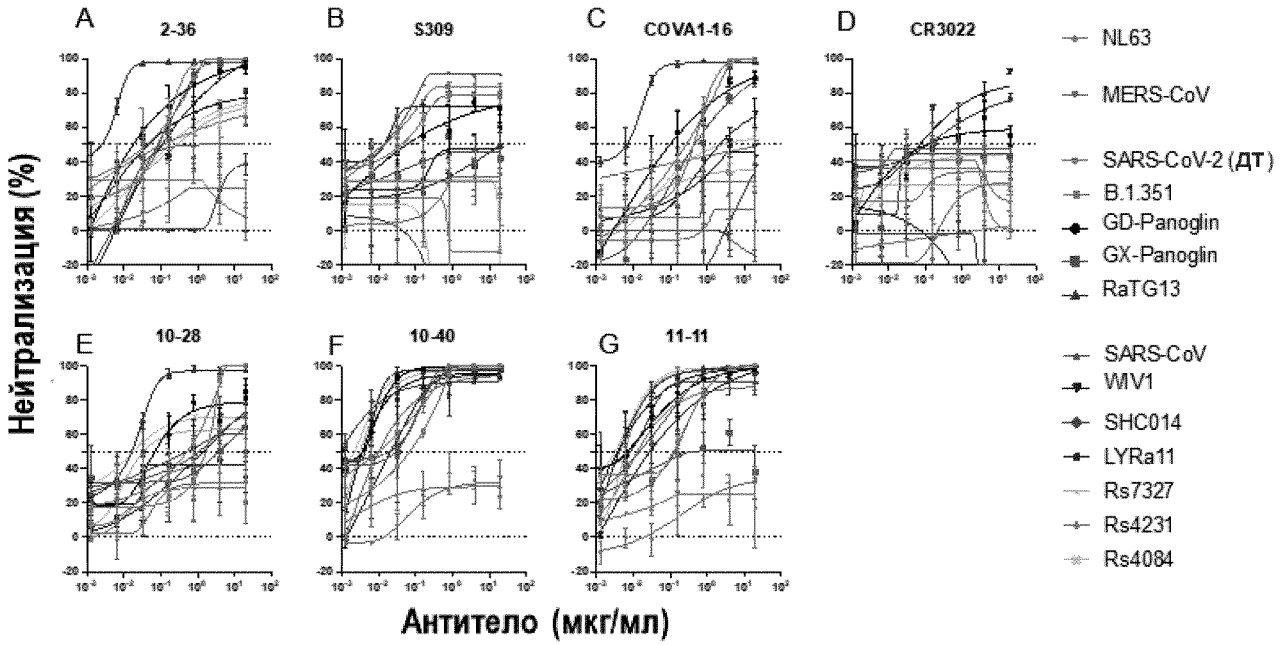
J

mAb	Активность (IC50) мкг/мл						
	WA1	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.1	B.1.526-E484K	V236P12 **
2-7	0,003	0,003	0,004	0,006	0,006	0,003	
S309	0,037	0,019	0,032	0,024	0,015	0,024	
2-36	0,114	0,052	0,215	0,109	0,149	0,21	50
10-16	0,002	0,005	0,024	0,016	0,007	0,042	
10-40	0,06	0,031	0,064	0,134	0,156	0,198	0,015
11-11	0,309	0,111	0,55	0,126	0,283	0,289	
12-6	0,085	0,027	0,006	0,013	0,014	0,018	
12-27	0,003	0,012	0,003	0,005	0,001	0,002	
13-2	0,008	6,399	59,316	0,038	0,012	0,005	

0,000
0,010
1,000
50,000
>50

**V236P12 протестировано только на 10-40 и 10-28

Фиг. 4J


A
2-36
B
S309
C
COVA1-16
D
CR3022
E
10-28
F
10-40
G
11-11
Нейтрализация (%)
Антитело (мкг/мл)
NL63
MERS-CoV
SARS-CoV-2 (ДТ)
B.1.351
GD-Panoglin
GX-Panoglin
RaTG13
SARS-CoV
WIV1
SHC014
LYRa11
Rs7327
Rs4231
Rs4084

Фиг. 5A-G

H

IC50 (мкг/мл)	SARS-CoV-2 (ДТ)	SARS-CoV-2 (B.1.351)	SARS-CoV	MERS-CoV	NL63	GD-Pangolin	GX-Pangolin	RaTG 13	WIV1	SHC 014	LYRa11	Rs 7327	Rs 4231	Rs 4084
2-36	0,091	0,041	>20	>20	>20	0,018	0,081	0,003	0,107	>20	0,046	0,278	0,097	>20
S309	0,015	0,043	0,013	>20	>20	0,057	>20	21,893	0,014	>20	>20	>20	>20	>20
COVA1-16	0,438	0,276	>20	>20	>20	0,102	0,475	0,007	2,184	>20	>20	>20	>20	2,743
CR3022	>20	>20	>20	>20	>20	0,102	>20	0,117	0,070	>20	>20	>20	>20	>20
10-28	0,520	1,660	1,078	>20	>20	0,069	3,778	0,016	1,422	0,521	>20	0,034	>20	0,018
10-40	0,010	0,070	0,020	>20	>20	0,004	0,030	0,004	0,021	0,001	0,004	0,003	0,010	0,002
11-11	0,137	0,125	0,015	>20	>20	0,007	0,396	0,004	0,029	0,008	0,004	0,006	0,013	0,003

IC_{50} (мкг/мл)

- <0,01
- 0,01-0,1
- 0,1-1
- 1-20
- >20

Фиг. 5H

H

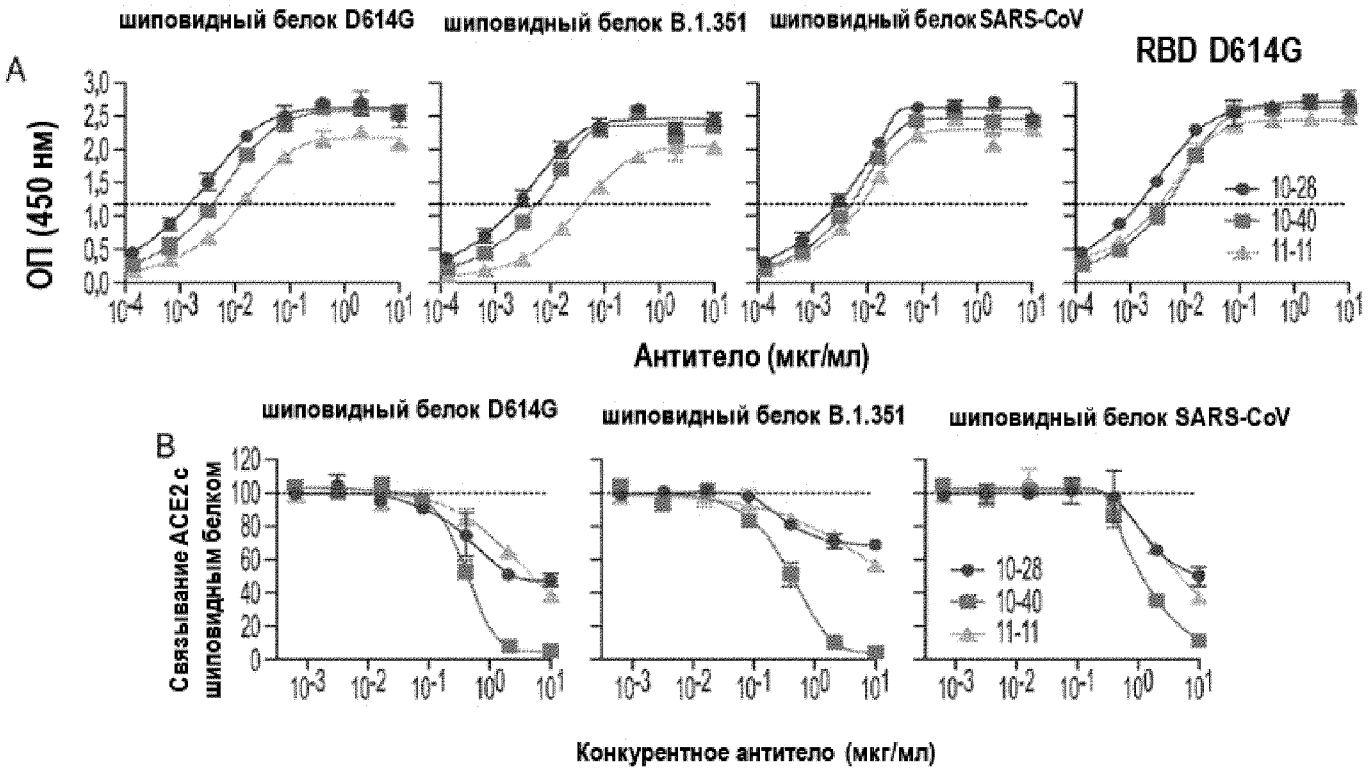
IC90 (мкг/мл)	SARS-CoV-2 (ДТ)	SARS-CoV-2 (B.1.351)	SARS-CoV	MERS-CoV	NL63	GD-Pangolin	GX-Pangolin	RaTG 13	WIV1	SHC 014	LYRa11	Rs 7327	Rs 4231	Rs 4084
2-36	0.435	0.920	>20	>20	>20	2.788	0.803	0.012	5.744	>20	>20	>20	>20	0.175
S309	>20	>20	0.213	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
COVA1-16	1.852	2.804	>20	>20	>20	>20	>20	0.038	>20	>20	>20	>20	>20	>20
CR3022	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
10-28	4.017	3.876	>20	>20	>20	>20	>20	0.084	161.991	>20	>20	>20	>20	>20
10-40	0.413	0.663	0.254	>20	>20	0.027	0.299	0.015	0.309	0.780	0.073	0.034	0.855	0.021
11-11	1.343	1.394	0.466	>20	>20	0.620	>20	0.054	3.387	0.200	0.163	0.046	>20	0.038

IC_{50} (мкг/мл)

- <0,01
- 0,01-0,1
- 0,1-1
- 1-20
- >20

Фиг. 5H

Продолжение


A
шиповидный белок D614G
шиповидный белок B.1.351
шиповидный белок SARS-CoV
RBD D614G
ОП (450 нм)
Антитело (мкг/мл)
10-28
10-40
11-11
B
шиповидный белок D614G
шиповидный белок B.1.351
шиповидный белок SARS-CoV
Связывание ACE2 с шиповидным белком
Конкурентное антитело (мкг/мл)
10-28
10-40
11-11

Фиг. 6A-B

C

AUC		Конкурентное антитело											
		10-40	10-28	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	11-11	2-36	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
Биотинилированное антитело	10-40	92	147	157	98	251	466	772	745	849	938	855	933
	10-28	107	107	174	128	325	1157	820	809	842	906	918	793
	DH1047	91	152	137	87	194	347	776	684	781	879	948	978
	S2X259	89	142	143	89	230	347	796	768	774	834	959	876
	REGN10985	108	189	160	95	153	119	437	361	613	713	749	766
	ADG-2	114	1064	110	69	198	179	732	643	740	1077	969	976
	11-11	124	129	140	113	184	145	199	165	279	512	917	959
	2-36	119	173	159	144	221	165	320	206	284	539	1015	850
	COVA1-16	144	158	165	147	247	160	258	167	240	569	153	782
	CR3022	189	160	192	191	377	940	244	270	293	302	536	726
	S2H97	952	1044	960	1045	965	1016	1021	962	1005	1035	111	946
	S309	1020	985	1014	1032	964	1073	1017	959	1052	937	1024	100

Отсутствие конкуренции — Конкуренция

Фиг. 6C

A

Псевдовирусы IC_{50} (мкг/мл)	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
D614G	0,058	0,741	0,603	0,125	0,075	0,050	0,034	0,006	0,094	>10	0,504	0,020
B. 1.1.7	0,050	0,631	1,074	0,115	0,065	0,040	0,039	0,006	0,251	>10	0,281	0,062
B.1.351	0,092	0,456	0,258	0,197	0,024	0,040	0,021	0,007	0,161	>10	0,355	0,026
P.1	0,084	0,398	0,285	0,148	0,022	0,030	0,019	0,007	0,049	>10	0,100	0,024
B.1.526	0,126	0,762	0,271	0,205	0,045	0,063	0,026	0,007	0,175	>10	0,708	0,022
B.1.429	0,048	0,503	0,229	0,136	0,027	0,025	0,013	0,003	0,070	>10	0,216	0,032
B.1.617.1	0,099	0,983	0,256	0,219	0,035	0,041	0,027	0,004	0,165	>10	0,414	0,027
B.1.617.2	0,088	0,500	0,154	0,179	0,045	0,045	0,025	0,005	0,139	>10	0,244	0,032
B.1.1.1	0,095	1,024	0,425	0,161	0,076	0,071	0,037	0,005	0,188	>10	0,440	0,057
R.1	0,094	0,855	0,263	0,117	0,030	0,054	0,018	0,005	0,126	>10	0,283	0,030

<0,01	0,01-0,1	0,1-1	1-10	>10

Фиг. 7A

B

Живые вирусы IC_{50} (мкг/мл)	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
WA1	0,087	1,484	0,583	0,117	0,091	0,049	0,072	0,001	0,410	>50	0,101	0,039
B. 1.1.7	0,045	0,874	0,629	0,053	0,058	0,039	0,026	0,001	0,391	>50	0,075	0,017
B.1.351	0,104	1,907	0,776	0,204	0,042	0,064	0,019	0,003	0,509	>50	0,237	0,027
P.1	0,079	1,141	0,336	0,049	0,058	0,152	0,052	0,002	0,621	>50	0,176	0,021
B.1.617.2	0,298	0,921	1,017	0,171	0,092	0,033	0,054	0,009	0,458	>50	0,314	0,021
SARS-CoV	0,151	Н/П	Н/П	13,790	0,221	0,170	3,801	0,008	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П

<0,01	0,01-0,1	0,1-1	1-10	>10

Фиг. 7B

C

Псевдовирусы IC_{50} (мкг/мл)	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
GD-Pangolin	0,011	0,493	0,066	0,076	0,035	0,010	0,006	0,004	0,388	>10	>10	0,140
GX-Pangolin	0,090	5,359	>10	0,197	0,082	4,043	>10	0,029	0,763	>10	5,684	3,526
RaTG13	0,006	0,014	0,008	0,005	0,013	0,009	0,003	>10	0,009	1,401	>10	>10
SARS-CoV	0,046	1,023	0,063	1,597	0,037	0,042	1,259	0,003	6,330	1,561	0,698	0,026
WIV1	0,013	1,175	0,076	0,667	0,107	0,039	0,647	0,005	7,058	1,659	0,956	1,117
SHC014	0,008	0,225	0,024	0,142	0,021	0,022	1,947	0,006	>10	>10	>10	>10
LYRa11	0,005	5,074	0,008	0,832	0,009	0,008	1,092	0,002	2,888	>10	>10	>10
Rs7327	0,004	4,669	0,011	>10	0,011	0,003	0,484	0,002	>10	>10	>10	>10
RS4231	0,236	>10	0,016	>10	0,215	0,248	0,408	0,009	>10	>10	>10	>10
Rs4084	0,006	>10	0,014	3,195	0,017	0,007	0,133	0,005	>10	>10	>10	>10
MERS	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

<0,01	0,01-0,1	0,1-1	1-10	>10

Фиг. 7C

D

Твердофазный ИФА RBD EC_{50} (мкг/мл)	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
BM-4831	0,003	0,002	1,503	>10	0,002	0,005	0,720	0,711	>10	>10	0,009	0,286
BtKY72	0,004	0,004	0,007	1,035	0,003	0,004	0,001	0,005	>10	0,005	0,006	>10
SHC014	0,005	0,002	0,006	0,002	0,003	0,007	0,003	0,003	0,049	0,006	>10	0,018
WIV1	0,004	0,003	0,006	0,026	0,003	0,005	0,003	0,005	>10	0,004	0,540	0,023
SARS-CoV	0,008	0,005	0,019	>10	0,009	0,015	>10	0,002	>10	0,009	0,015	0,011
GX-Pangolin	0,004	0,004	>10	0,003	0,006	0,035	3,296	0,069	0,043	0,030	0,026	0,052
RaTG13	0,003	0,002	>10	0,009	0,003	>10	>10	>10	0,614	0,262	0,003	>10
SARS-CoV-2	0,005	0,003	0,006	0,003	0,004	0,003	0,001	0,003	0,004	0,004	0,003	0,007
B.1.351	0,007	0,004	0,030	0,007	0,009	0,006	0,002	0,007	0,014	0,008	0,005	0,021
Rf1	0,004	0,004	>10	2,455	>10	>10	>10	>10	7,072	>10	0,005	>10
RmYN02	0,010	0,006	>10	1,071	0,010	>10	>10	>10	>10	>10	0,011	>10
Rs4081	0,039	0,007	>10	5,449	0,013	2,287	>10	>10	>10	0,826	0,009	>10
Yunnan2011	0,037	0,009	>10	>10	0,011	>10	>10	>10	>10	0,307	0,124	>10

<0,01	0,01-0,1	0,1-1	1-10	>10

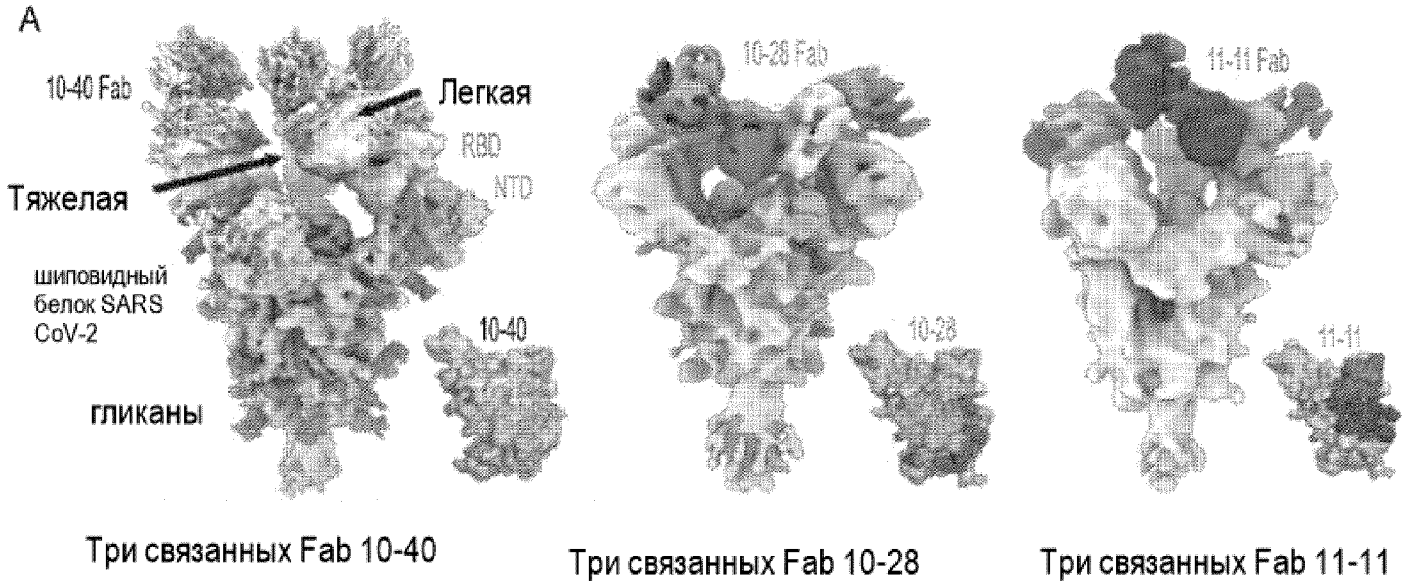
Фиг. 7D

E

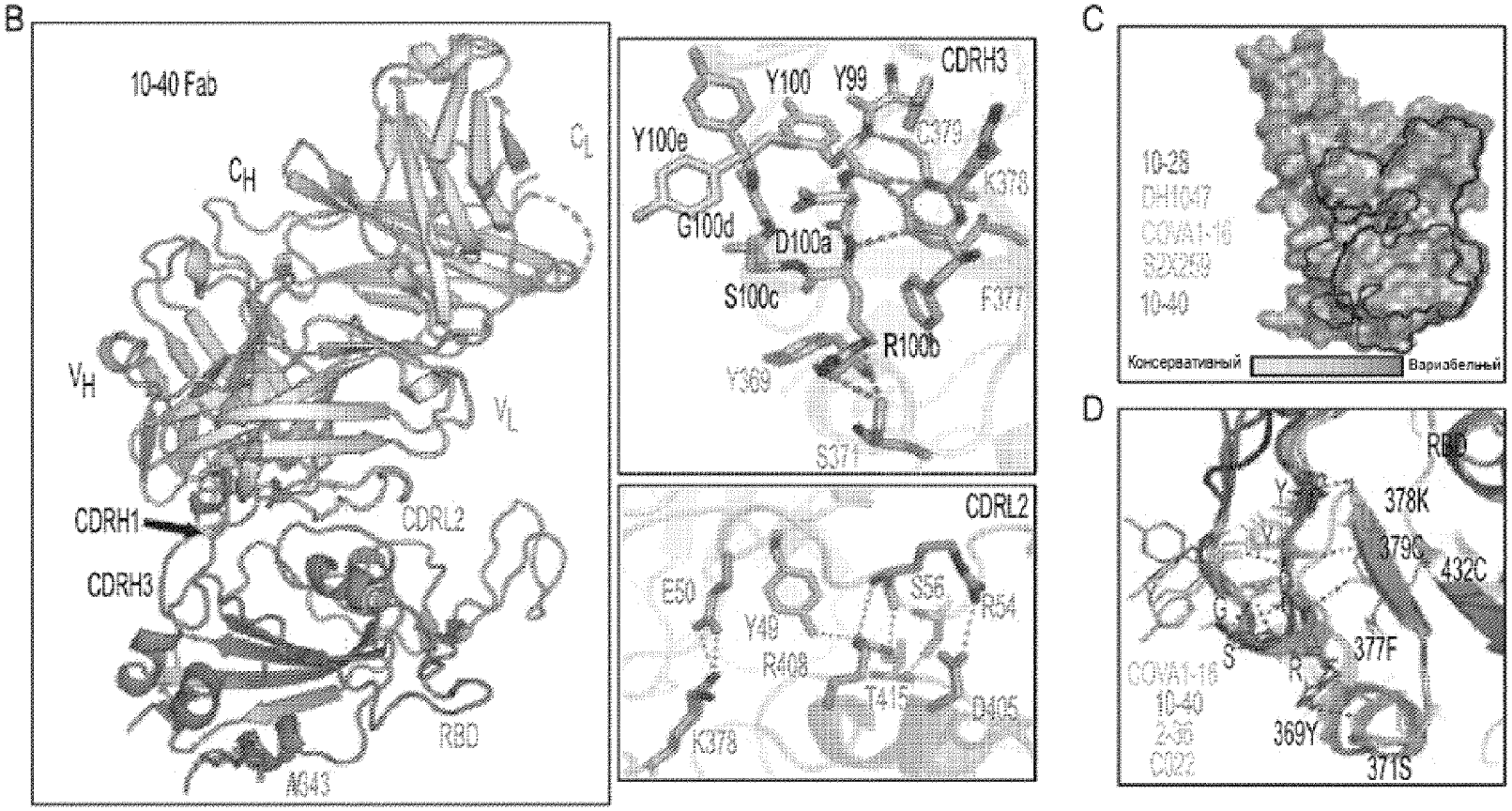
Окрашивание клеточной поверхности, % положительных	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
GX-Pangolin	100	99	60	99	98	62	94	73	62	36	61	100
RaTG13	97	96	91	95	97	11	92	1	28	2	9	99
GD-Pangolin	99	99	98	99	99	65	98	61	35	68	61	100
RmYN02	95	96	4	90	96	20	0	1	1	1	12	1
ZC45	25	17	1	4	21	0	1	0	0	0	0	4
Yunnan2011	40	42	22	30	44	1	25	1	1	0	1	61
As6526	74	78	1	40	70	1	1	0	1	0	0	2
Rs4237	78	77	1	33	46	1	1	1	1	0	1	3
Rs4081	76	79	1	53	38	12	1	0	0	0	9	2

0% 100%

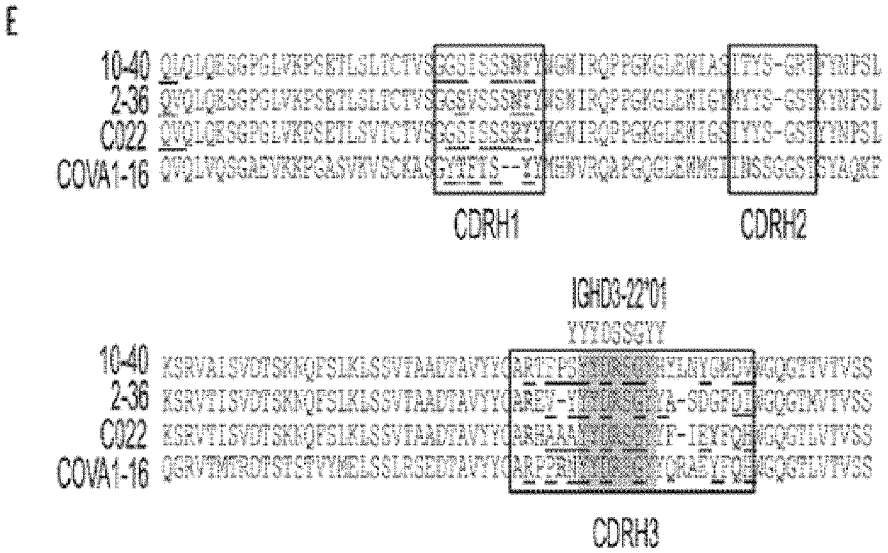
Фиг. 7E

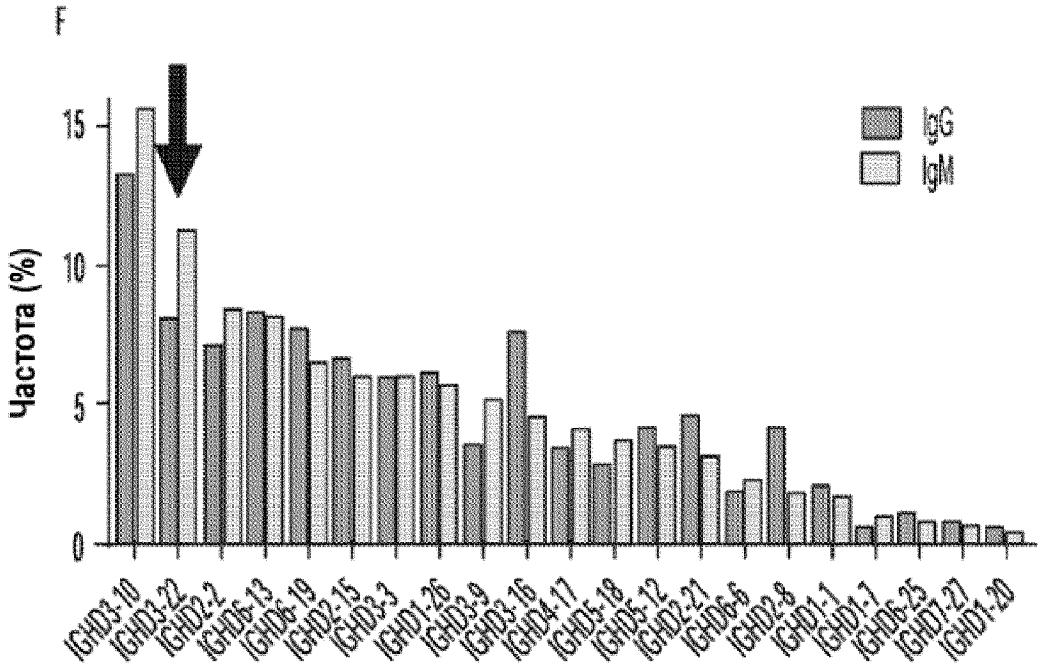

A
10-40 Fab
Легкая
RBD
NTD
Тяжелая
шиповидный белок SARS CoV-2
10-40
гликаны
Три связанных Fab 10-40
10-28 Fab
10-28
Три связанных Fab 10-28
11-11 Fab
11-11
Три связанных Fab 11-11

Фиг. 8A

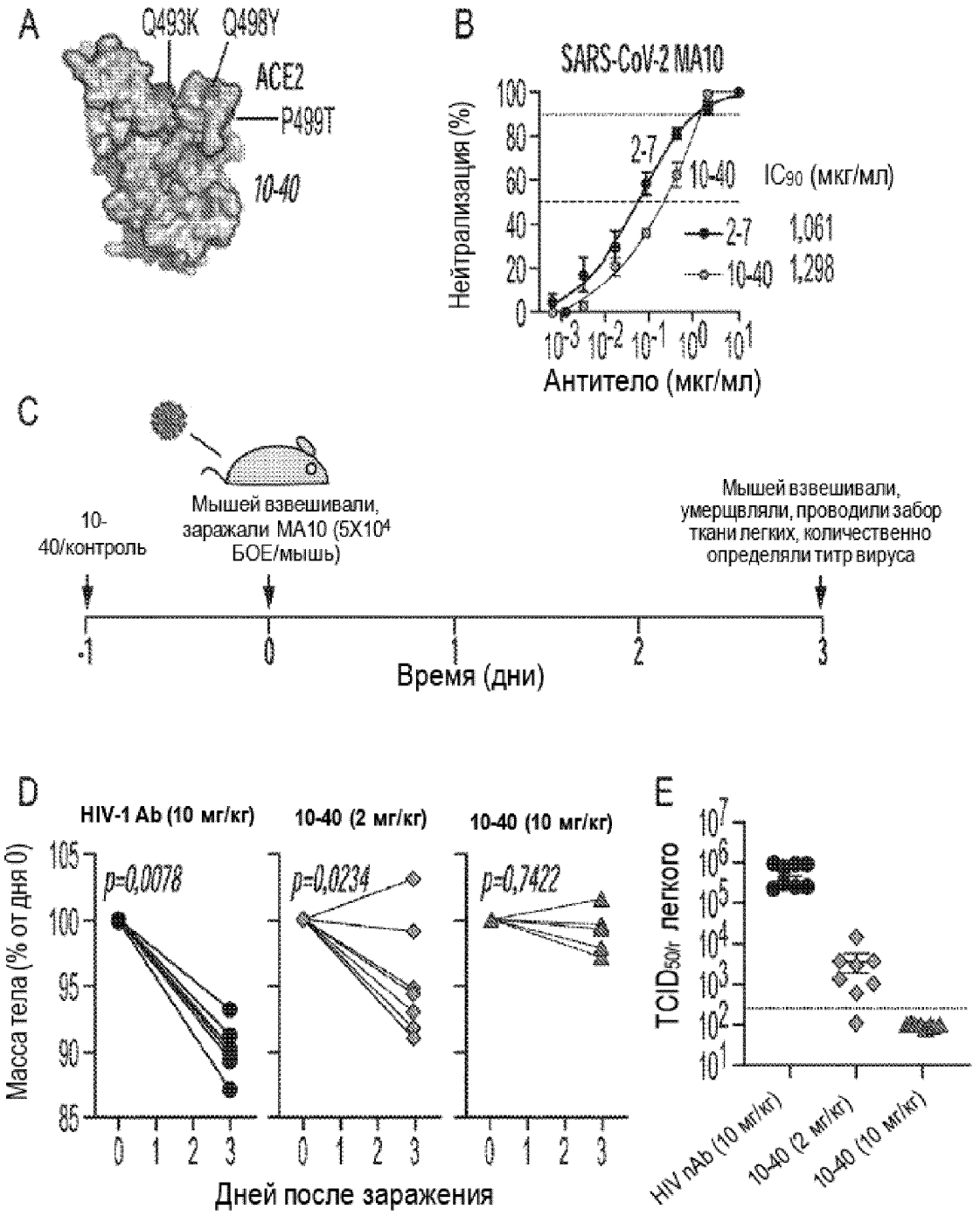

B
10-40 Fab
C_H
C_L
V_H
V_L
CDRH1
CDRH3
CDRL2
RBD
Y100
Y99
CDRH3
Y100e
C379
K378
G100d
D100a
S100c
F377
R100b
Y369
S371
CDRL2
E50
S56
R54
Y49
R408
T415
D405
K378
C
10-28
DH1047
COVA1-16
S2X259
10-40
Консервативный
Вариабельный
D
RBD
Y
378K
379C
432C
377F
COVA1-16
10-40
2-36
C022
369Y
371S

Фиг. 8B-D

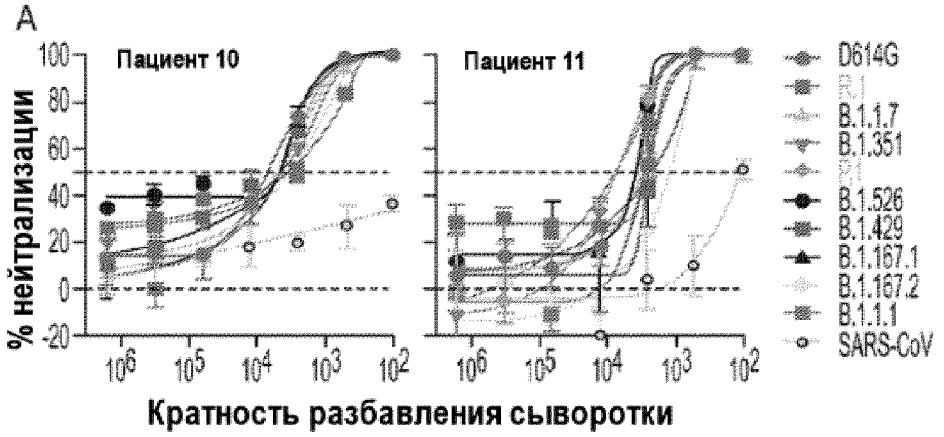

E
10-40
2-36
C022
COVA1-16
CDRH1
CDRH2
IGHD3-22*01
CDRH3


F
Частота (%)
0
5
10
15
IgG
IgM
IGHD3-10
IGHD3-22
IGHD2-2
IGHD6-13
IGHD6-19
IGHD2-15
IGHD3-3
IGHD1-26
IGHD3-9
IGHD3-16
IGHD4-17
IGHD5-18
IGHD5-12
IGHD2-21
IGHD6-6
IGHD2-8
IGHD1-1
IGHD1-7
IGHD6-25
IGHD7-27
IGHD1-20

Фиг. 8E-F


A
Q493K
Q498Y
ACE2
P499T
10-40
B
SARS-CoV-2 MA10
Нейтрализация (%)
100
80
60
40
20
0
2-7
10-40
IC90 (мкг/мл)
2-7 1,061
10-40 1,298
10-3 10-2 10-1 100 101
Антитело (мкг/мл)
C
10-40/контроль
Мышей взвешивали, заражали MA10 (5X10⁴ БОЕ/мышь)
Мышей взвешивали, умерщвляли, проводили забор ткани легких, количественно определяли титр вируса
-1
0
1
2
3
Время (дни)
D
HIV-1 Ab (10 мг/кг)
10-40 (2 мг/кг)
10-40 (10 мг/кг)
p=0,0078
p=0,0234
p=0,7422
Масса тела (% от дня 0)
105
100
95
90
85
0 1 2 3
Дней после заражения
E
TCID50/г легкого
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
10¹
HIV nAb (10 мг/кг)
10-40 (2 мг/кг)
10-40 (10 мг/кг)

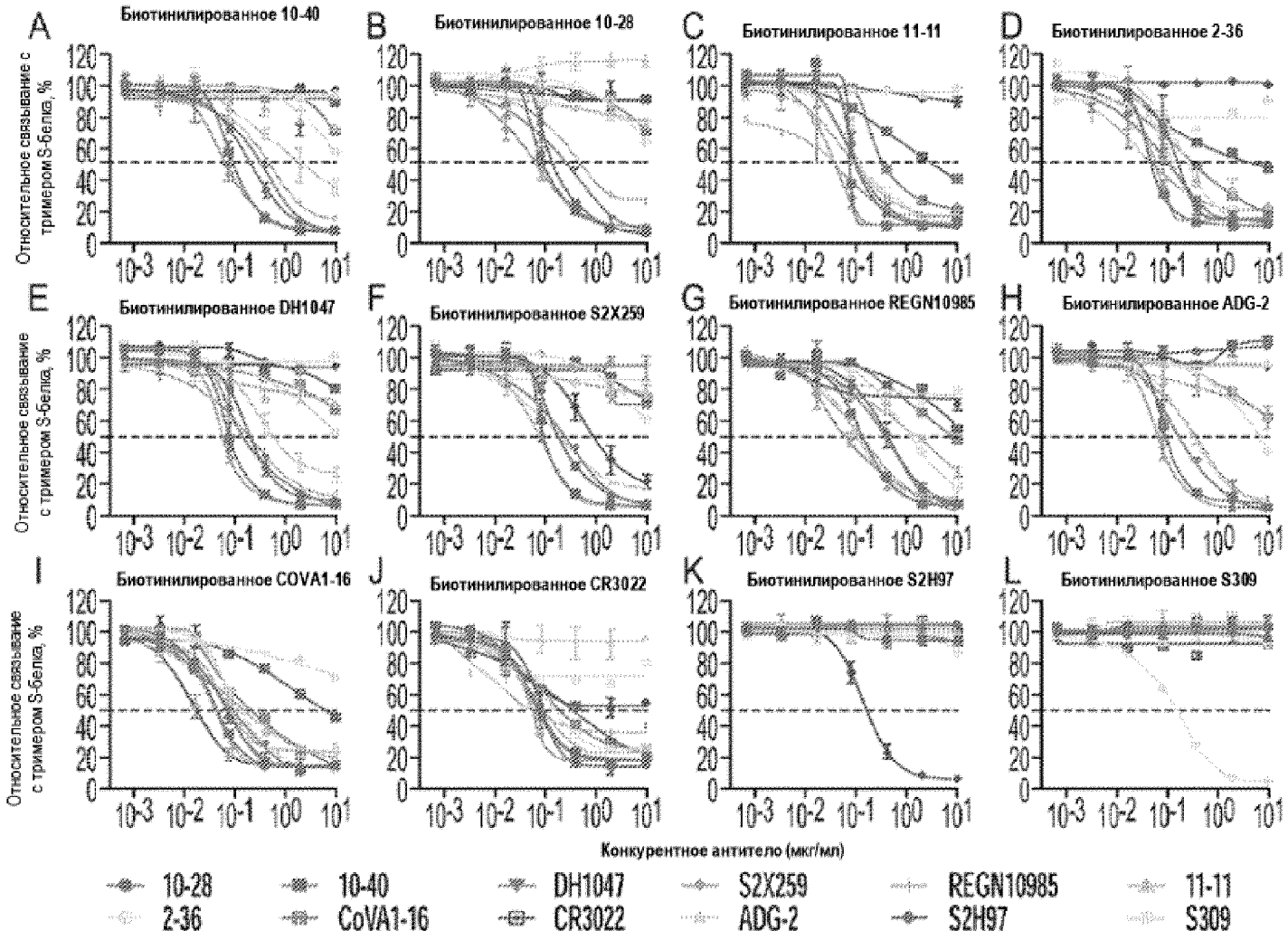
Фиг. 9A-E



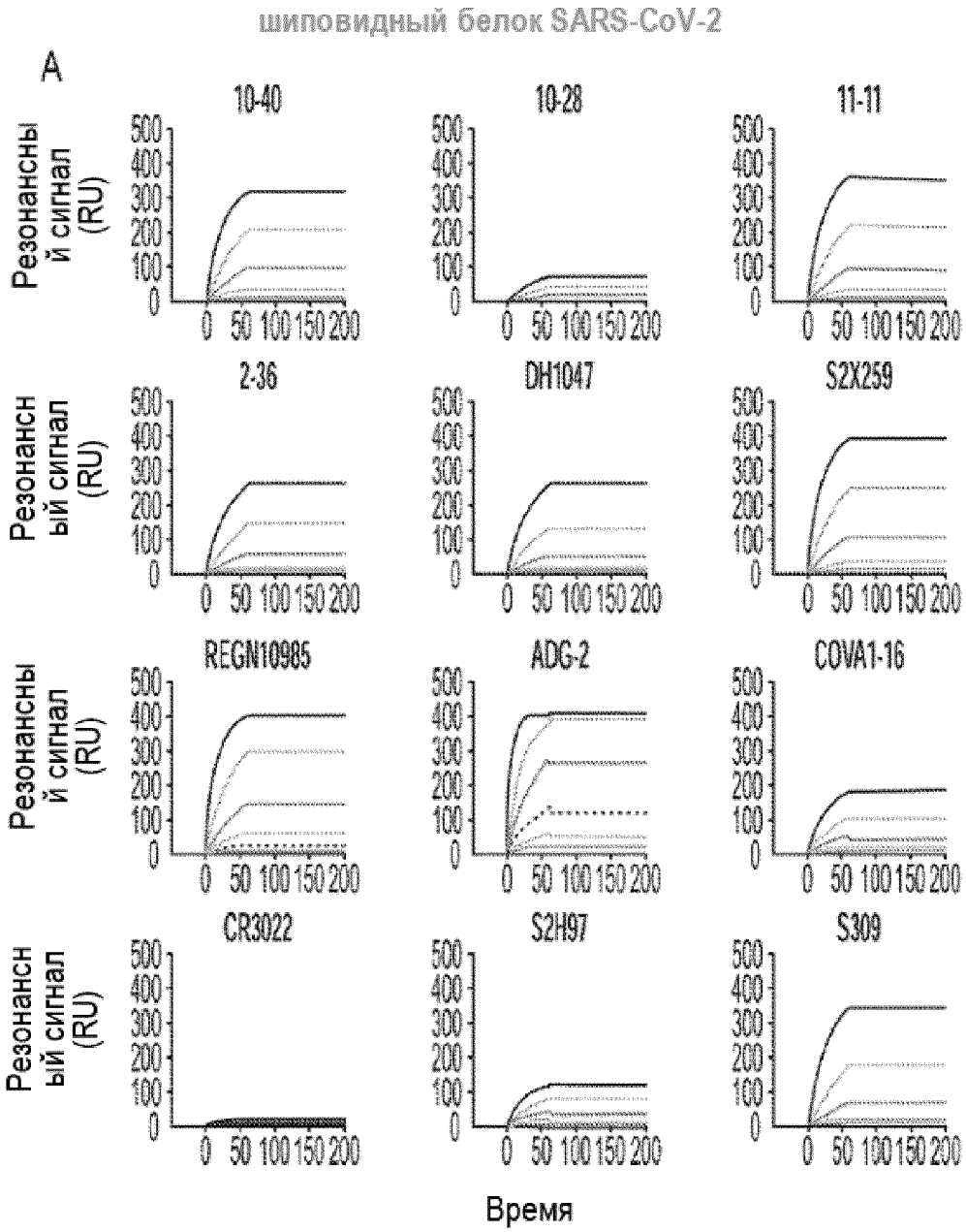
B

ID_{50}	Пациент 10	Пациент 11
D614G	6911	3635
R.1	3567	2641
B.1.1.7	4354	2967
B.1.1.351	4326	7147
P.1	4225	6625
B.1.526	4657	3562
B.1.429	7515	2112
B.1.617.1	4112	2238
B.1.617.2	3544	1126
B.1.1.1	4837	2781
SARS-CoV	>100	102

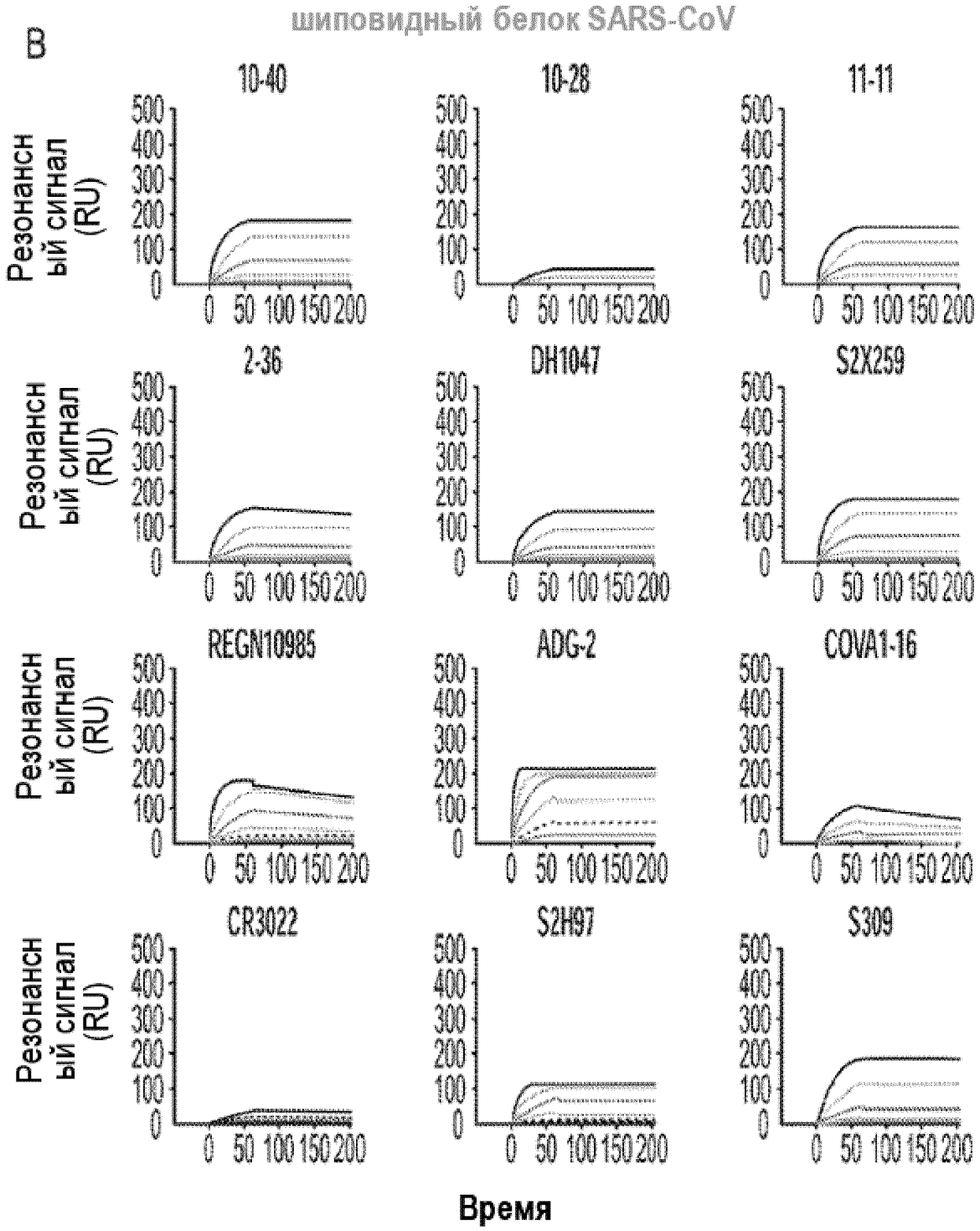
Фиг. 10A-B


A
Биотинилированное 10-40
B
Биотинилированное 10-28
C
Биотинилированное 11-11
D
Биотинилированное 2-36
E
Биотинилированное DH1047
F
Биотинилированное S2X259
G
Биотинилированное REGN10985
H
Биотинилированное ADG-2
I
Биотинилированное COVA1-16
J
Биотинилированное CR3022
K
Биотинилированное S2H97
L
Биотинилированное S309
Относительное связывание с тримером S-белка, %
Конкурентное антитело (мкг/мл)
10-28
10-40
DH1047
S2X259
REGN10985
11-11
2-36
CoVA1-16
CR3022
ADG-2
S2H97
S309

Фиг. 11A-L


шиповидный белок SARS-CoV-2
A
10-40
10-28
11-11
2-36
DH1047
S2X259
REGN10985
ADG-2
COVA1-16
CR3022
S2H97
S309
Резонансный сигнал (RU)
0
100
200
300
400
500
0 50 100 150 200
Время

Фиг. 12A


шиповидный белок SARS-CoV
B
10-40
10-28
11-11
2-36
DH1047
S2X259
REGN10985
ADG-2
COVA1-16
CR3022
S2H97
S309
Резонансный сигнал (RU)
500
400
300
200
100
0
0 50 100 150 200
Время

Фиг. 12B

C

mAb	шиповидный белок SARS-CoV-2			шиповидный белок SARS-CoV		
	ka (1/M*c)	kd (1/c)	KD (M)	ka (1/M*c)	kd (1/c)	KD (M)
10-40	1,60E+05	7,22E-07	4,52E-12	2,05E+05	4,54E-07	2,21E-12
10-28	9,17E+04	7,17E-08	7,82E-13	5,44E+04	2,01E-07	3,69E-12
11-11	1,36E+05	2,09E-04	1,54E-09	1,85E+05	8,34E-07	4,51E-12
2-36	1,11E+05	1,68E-06	1,51E-11	1,69E+05	4,99E-04	2,96E-09
DH1047	8,59E+04	9,10E-08	1,06E-12	1,52E+05	1,69E-07	1,11E-12
S2X259	1,54E+05	1,38E-07	8,95E-13	2,41E+05	8,78E-07	3,65E-12
REGN10985	2,10E+05	1,83E-06	8,72E-12	4,08E+05	1,90E-03	4,65E-09
ADG-2	5,09E+05	5,00E-07	9,83E-13	1,23E+06	1,73E-06	1,41E-12
COVA1-16	1,03E+05	1,33E-07	1,29E-12	1,64E+05	3,20E-03	1,95E-08
CR3022	2,71E+05	4,85E-04	1,79E-09	8,59E+04	6,52E-08	7,59E-13
S2H97	1,64E+05	7,42E-07	4,53E-12	5,20E+05	3,67E-05	7,06E-11
S309	9,18E+04	1,78E-07	1,94E-12	1,35E+05	2,63E-07	1,95E-12

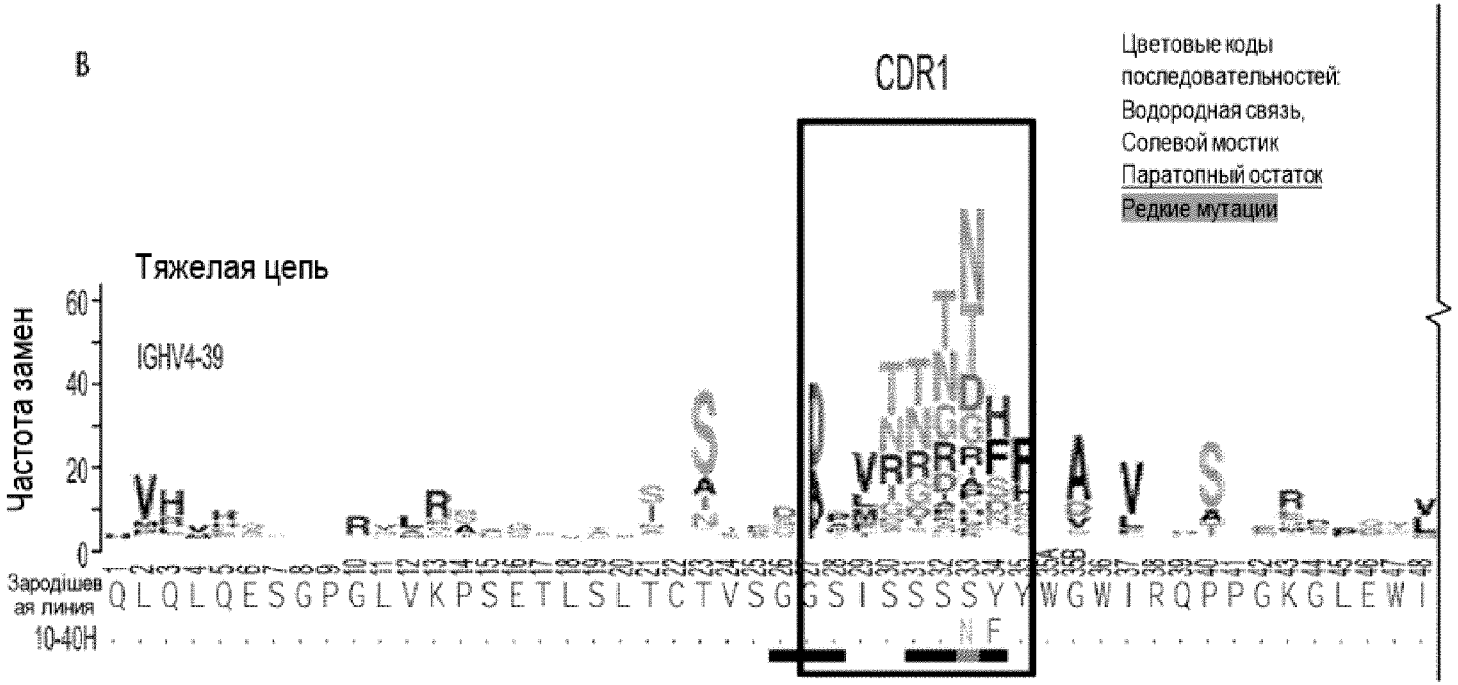
Фиг. 12C

A

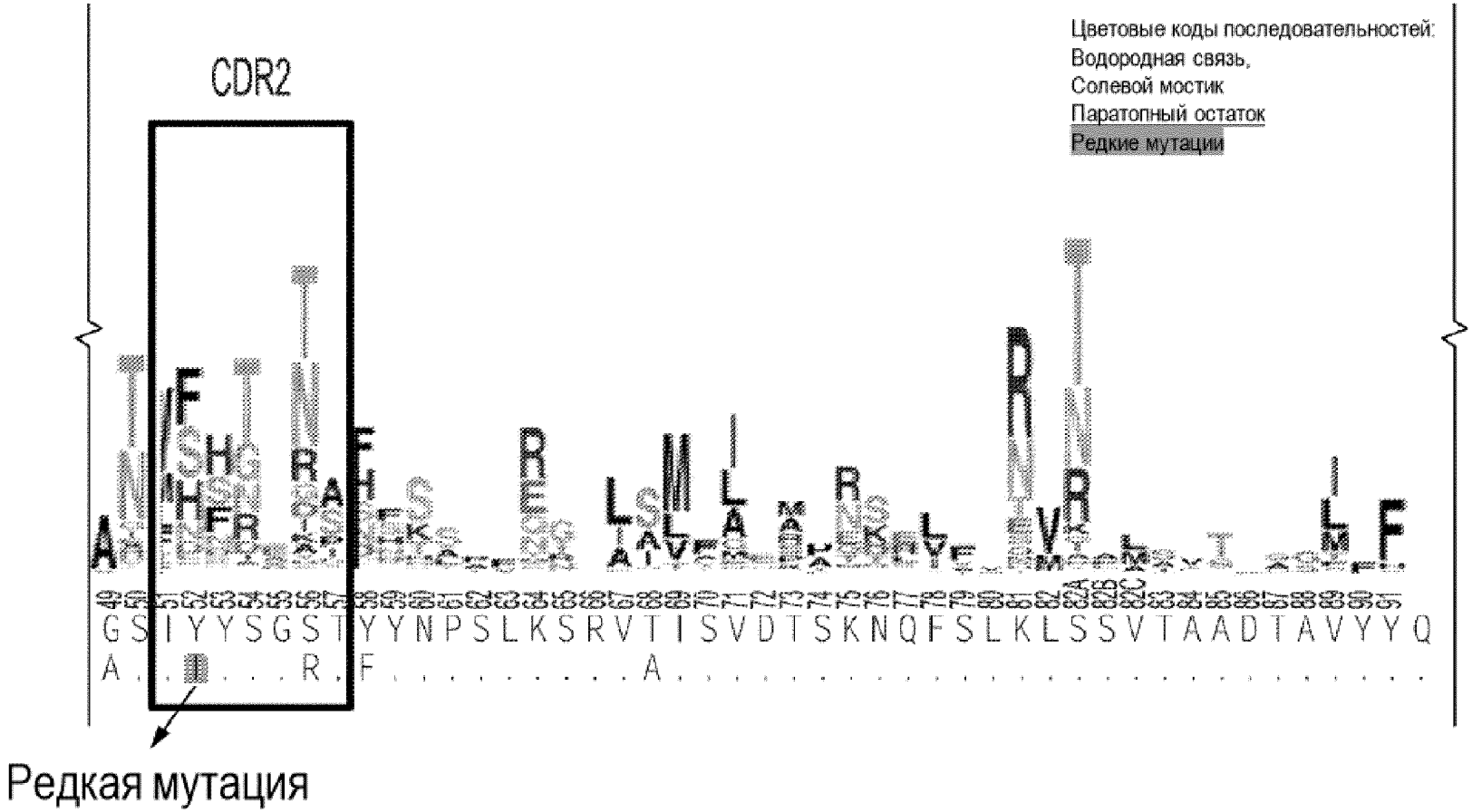
mAb	HV	HD	HJ	Изотип	H_SHM(%)	H_CDR3_len	HCDR3
10-28	IGHV3-30*18	IGHD2-2*03	IGHJ4*02	IGHG1*04	2,4	13	CVKDGEQLVPLFDYW
10-40	IGHV4-39*01	IGHD3-22*01	IGHJ6*02	IGHG1*04	3	22	CARTFPSYYDRSGYHYLNYGMDVW
11-11	IGHV4-31*03	IGHD3-22*01	IGHJ6*02	IGHM*03	0,7	21	CASSNYYDGSGYNLLESYGMDVW

mAb	LV	LJ	L_SHM(%)	L_CDR3_len	LCDR3
10-28	IGKV1-39*01	IGKJ3*01	0,4	10	CQQSYSTPGVTF
10-40	IGLV6-57*01	IGLJ3*02	0,3	9	CQSYDSSSWVF
11-11	IGLV1-40*01	IGLJ3*02	1	12	CQSYDSSLSGSWVF

Фиг. 13A

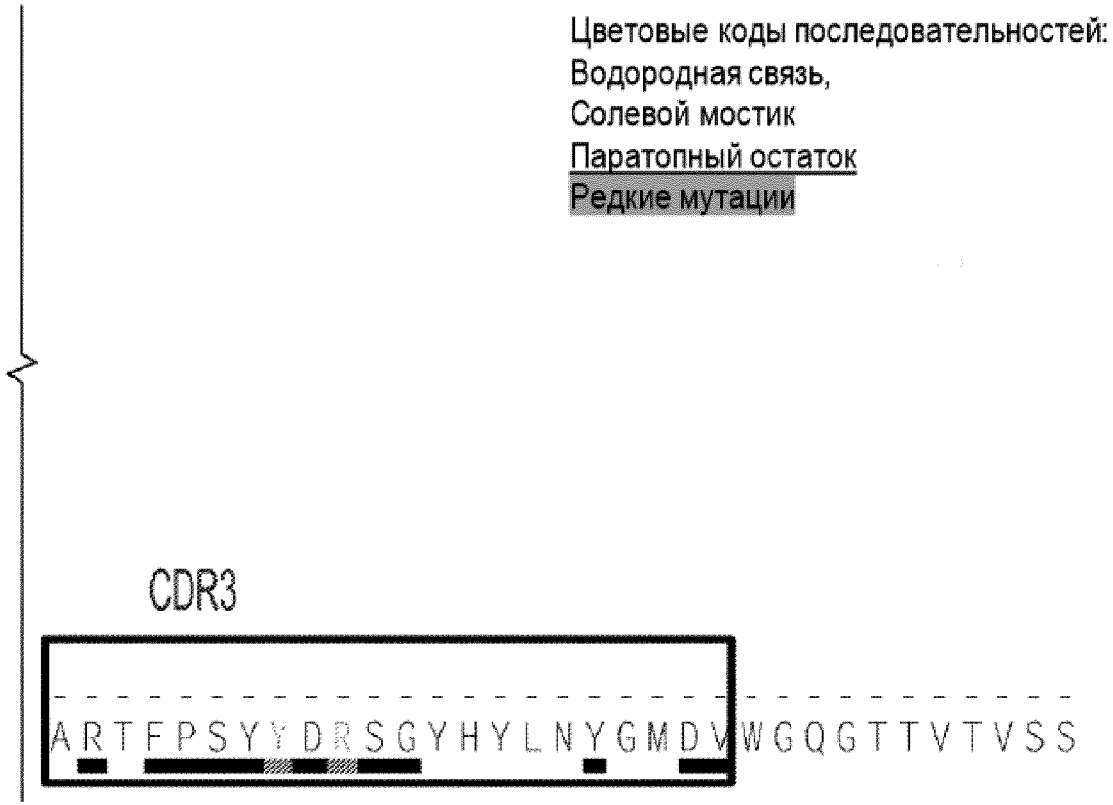

B
CDR1
Цветовые коды последовательностей:
Водородная связь,
Солевой мостик
Паратопный остаток
Редкие мутации
Тяжелая цепь
IGHV4-39
Частота замен
60
40
20
0
Зародышевая линия IGHV4-39
Q L Q L Q E S G P G L V K P S E T L S L T C T V S G G S I S S S S Y Y W G W I R Q P P G K G L E W I

Фиг. 13B



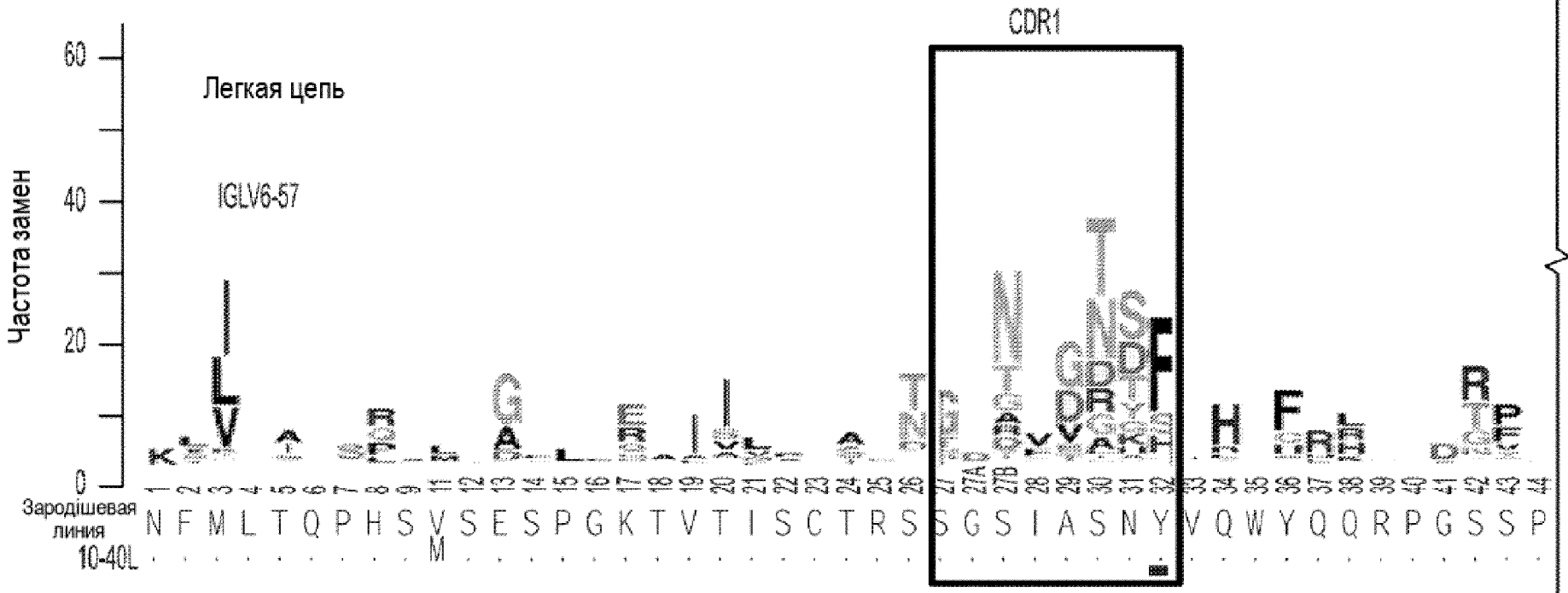
Фиг. 13B

Продолжение



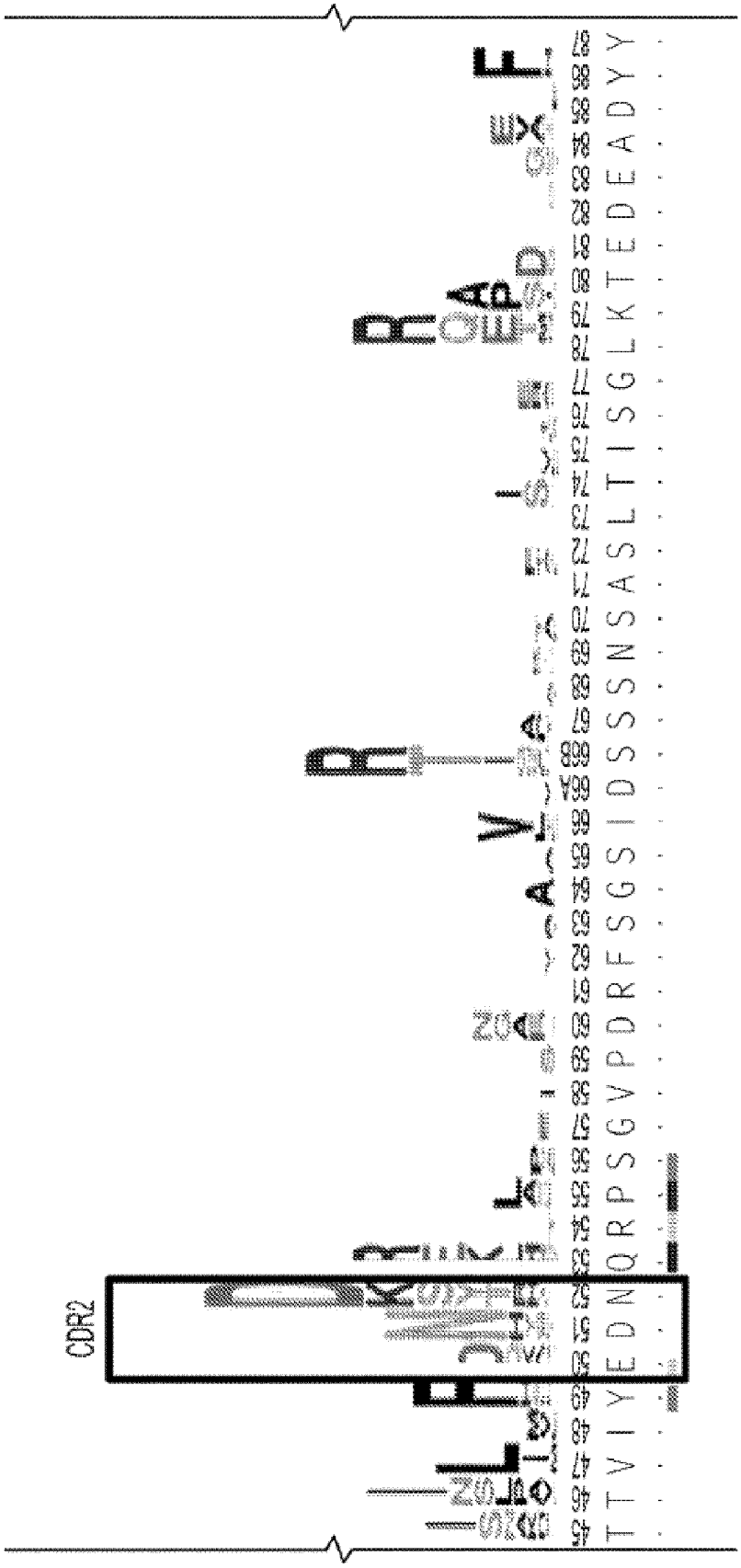
Фиг. 13B

Продолжение

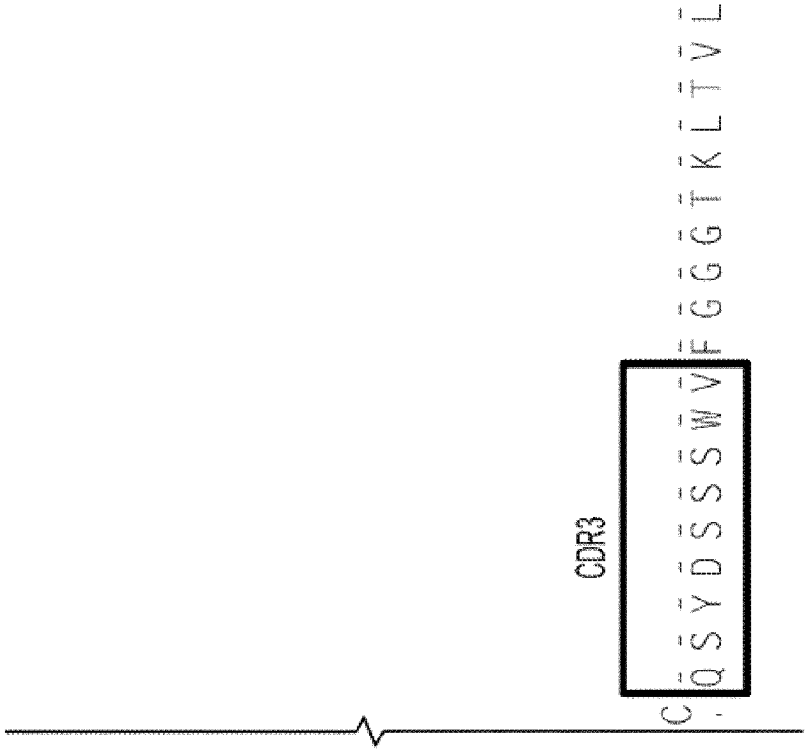


Фиг. 13B

Продолжение



Фиг. 13B
Продолжение

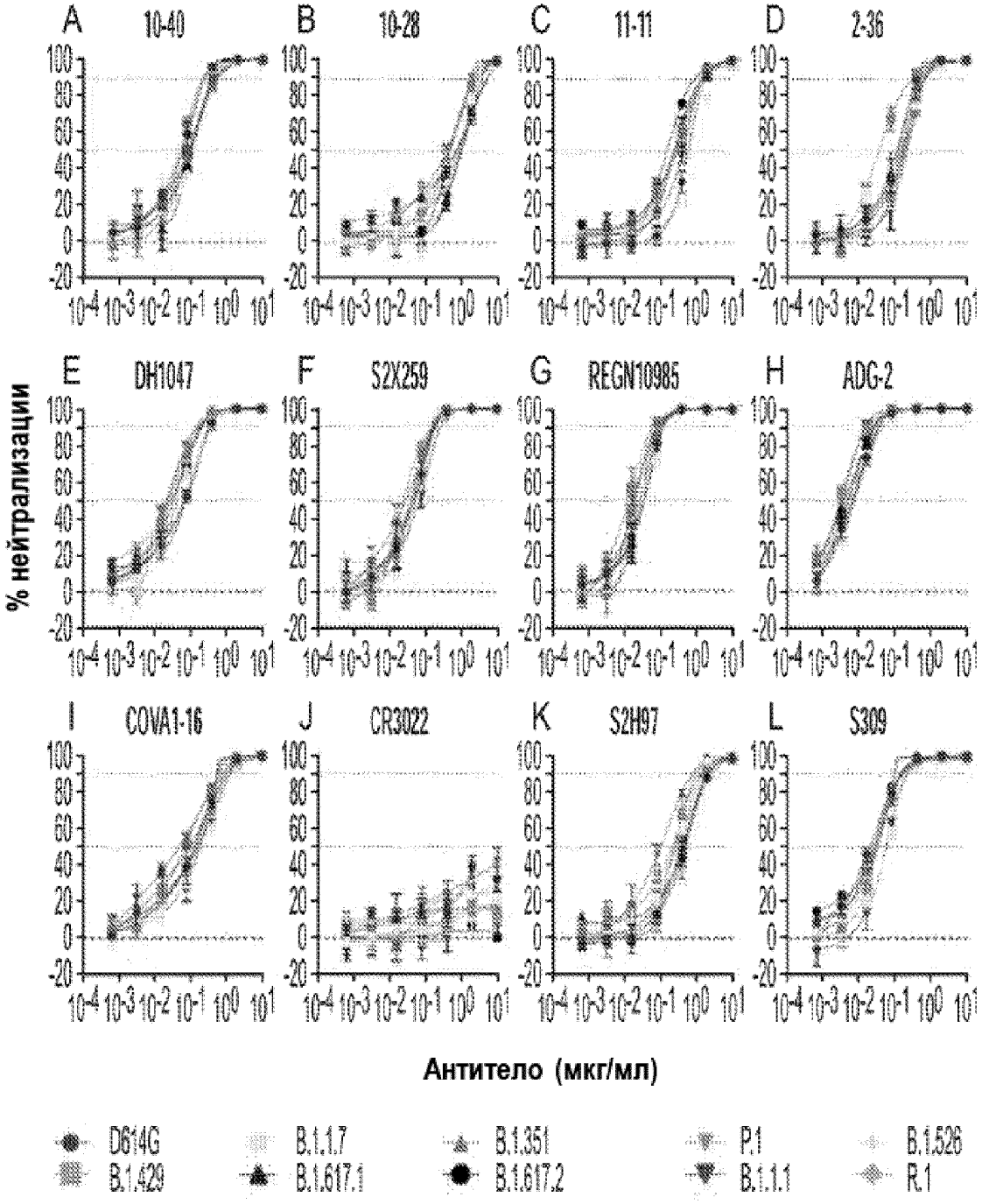


Фиг. 13B
Продолжение

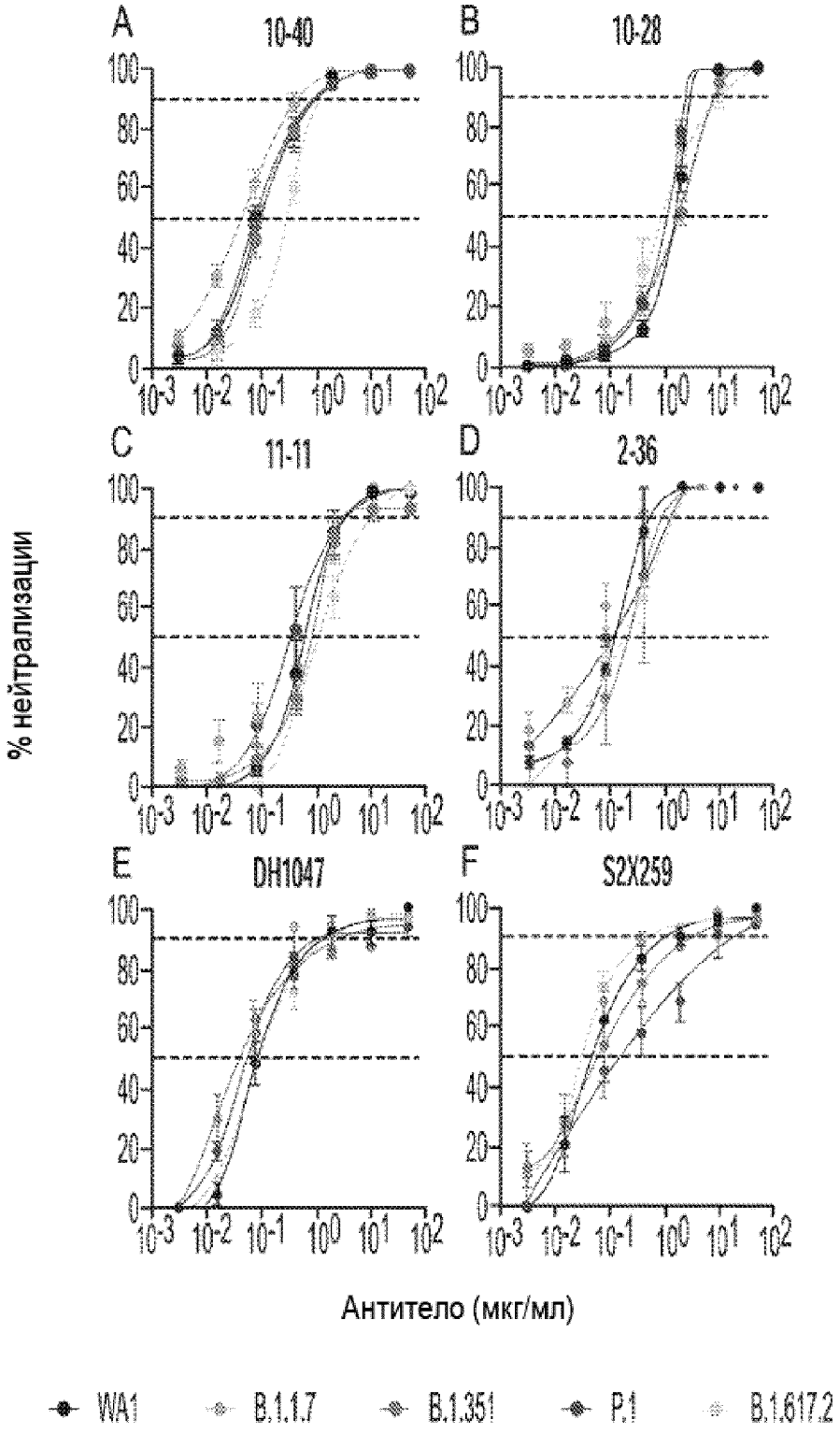
C

Область	Мотивы сигнатуры	Совместимые гены	Критическая
CDRH1	GGS[IV]SSS[NR][FY]Y	IGHV4-39, IGHV4-61, IGHV4-31, IGHV4-30-2/4	Нет
	GYTFTSYY	IGHV1-46, IGHV1-2	Нет
CDRH3	ARx{4-5}YYDRSGYx{8-9}	IGHD3-22*01	Да
Легкая цепь	**Н/П**	IGLV6-57, IGKV3-20, IGKV1-33, IGKV1-9	Нет

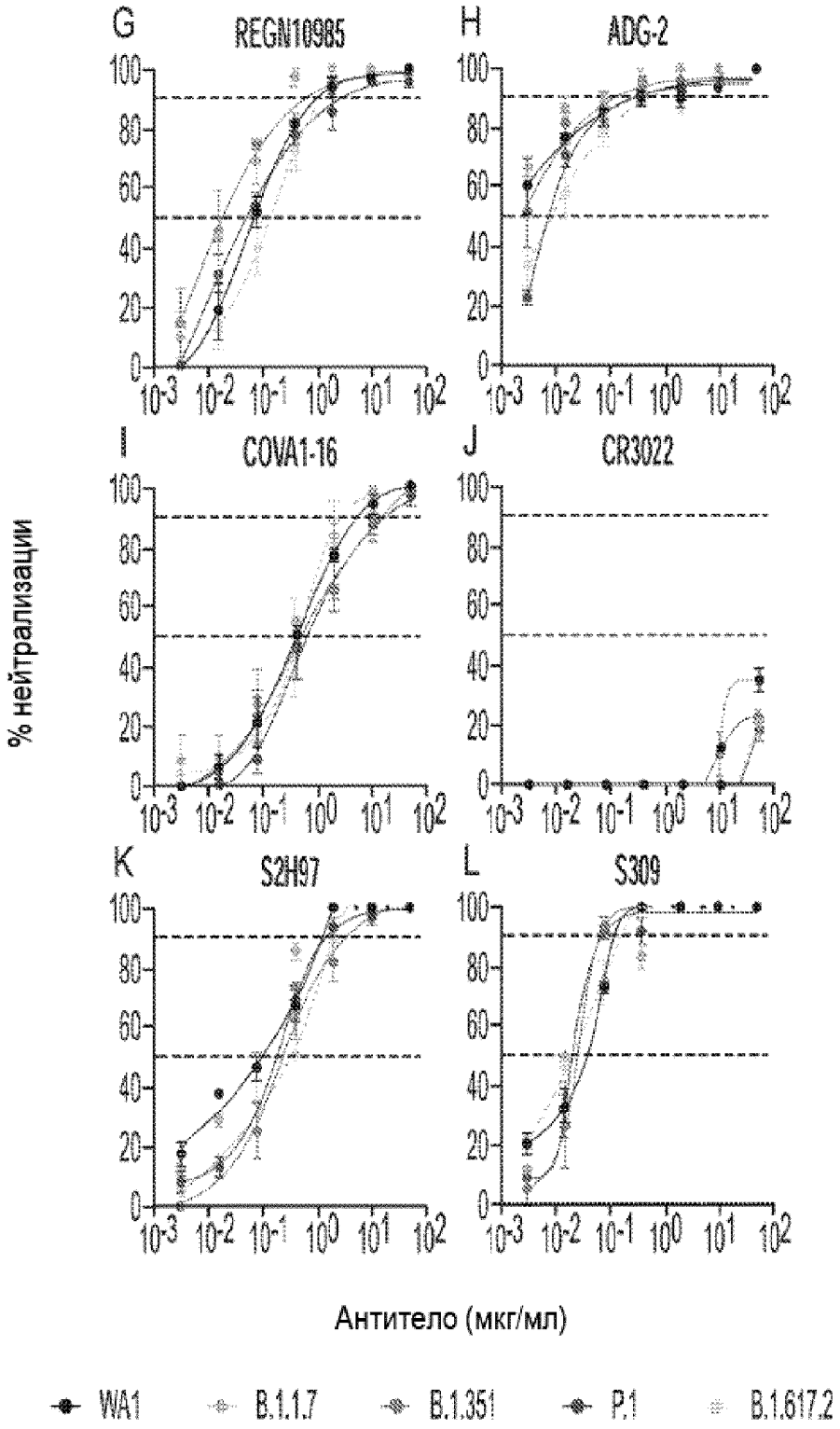
Фиг. 13c


A 10-40
B 10-28
C 11-11
D 2-36
E DH1047
F S2X259
G REGN10985
H ADG-2
I COVA1-16
J CR3022
K S2H97
L S309
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
D614G
B.1.429
B.1.1.7
B.1.617.1
B.1.351
B.1.617.2
P.1
B.1.1.1
B.1.526
R.1

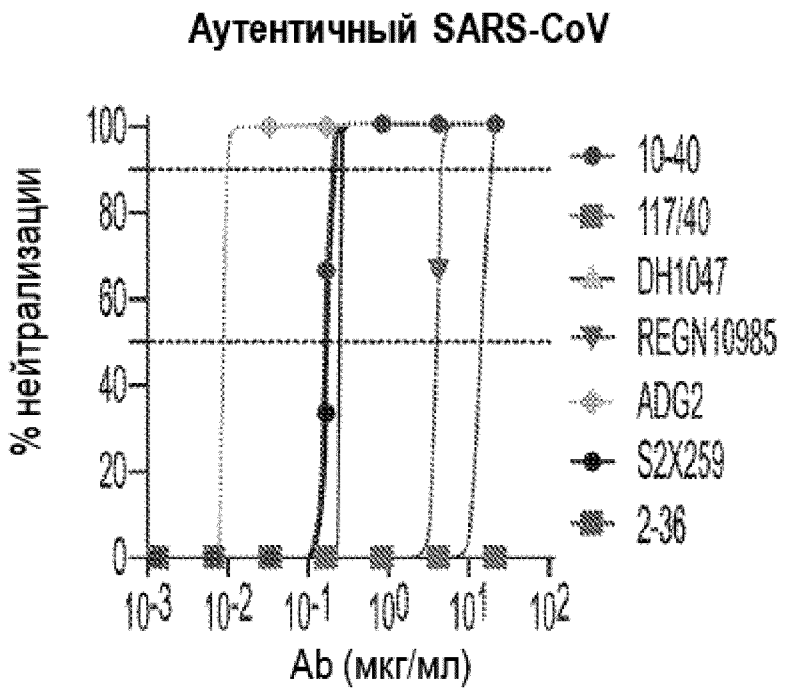
Фиг. 14A-L


A
10-40
B
10-28
C
11-11
D
2-36
E
DH1047
F
S2X259
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
WA1
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.617.2

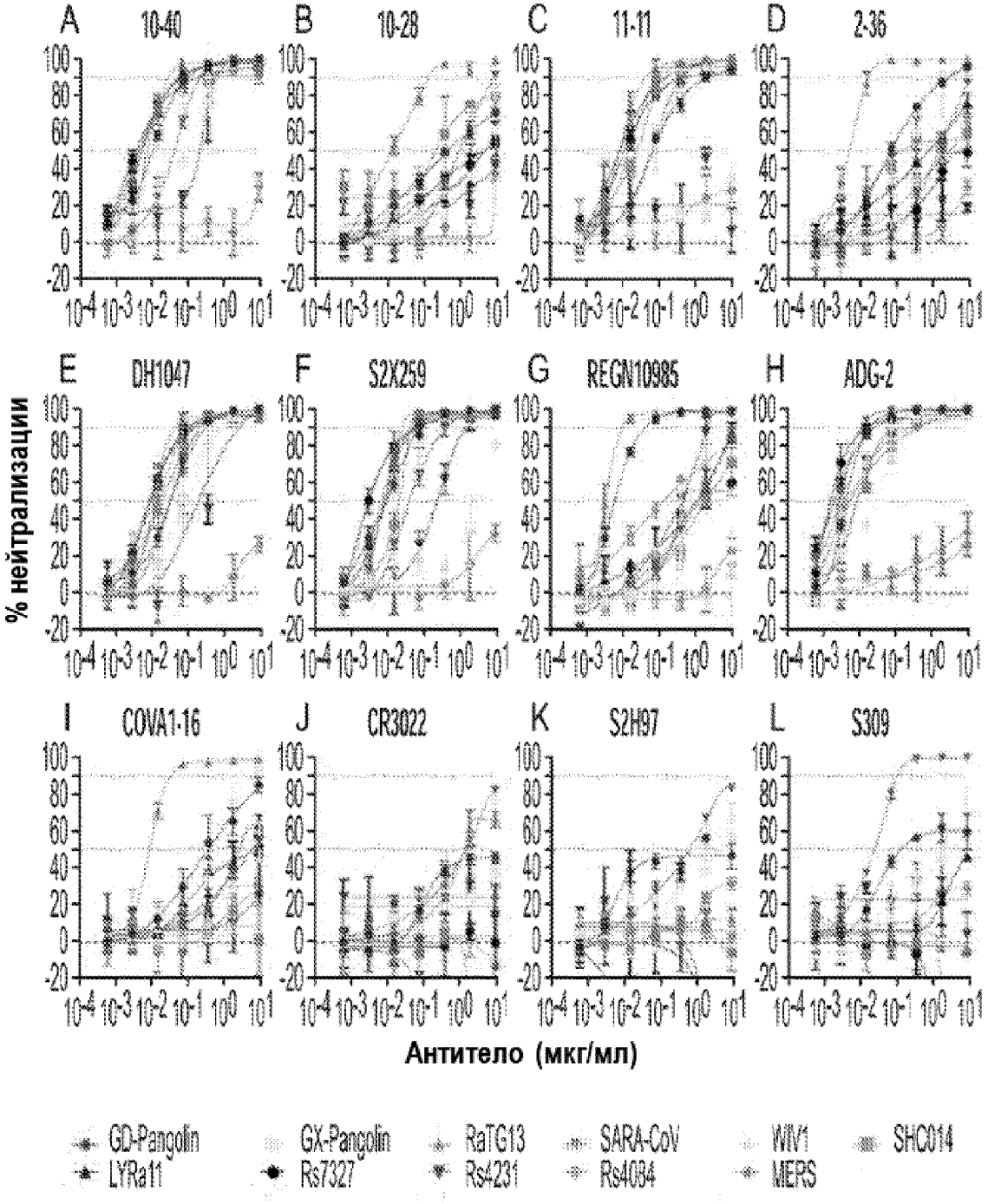
Фиг. 15A-F


G
REGN10985
H
ADG-2
I
COVA1-16
J
CR3022
K
S2H97
L
S309
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
WA1
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.617.2

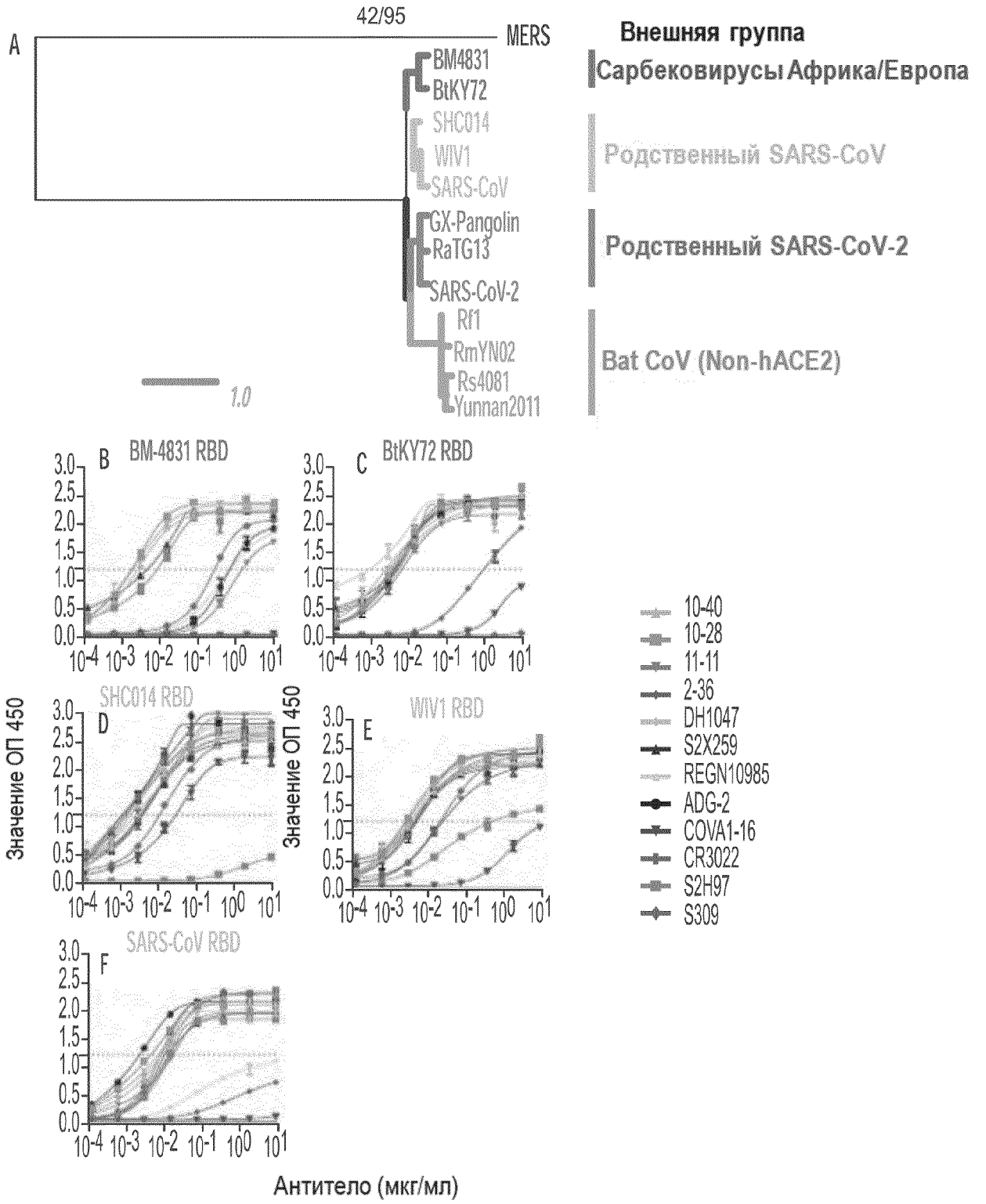
Фиг. 15G-L


Аутентичный SARS-CoV
% нейтрализации
100
80
60
40
20
0
10-3
10-2
10-1
100
101
102
Ab (мкг/мл)
10-40
117/40
DH1047
REGN10985
ADG2
S2X259
2-36

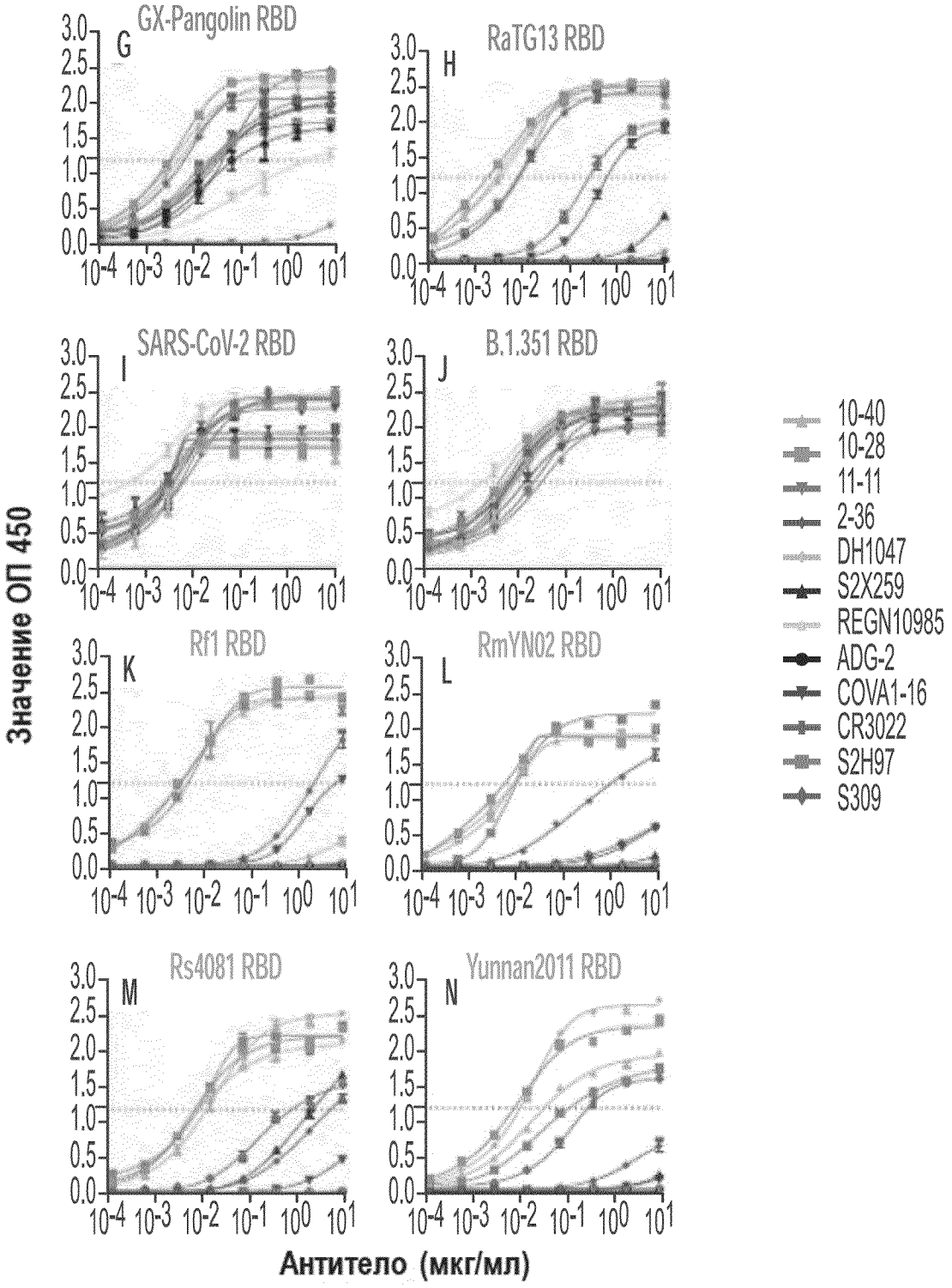
Фиг. 15M


A 10-40
B 10-28
C 11-11
D 2-36
E DH1047
F S2X259
G REGN10985
H ADG-2
I COVA1-16
J CR3022
K S2H97
L S309
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)
GD-Pangolin
GX-Pangolin
RaTG13
SARA-CoV
WIV1
SHC014
LYRa11
Rs7327
Rs4231
Rs4084
MERS

Фиг. 16A-L

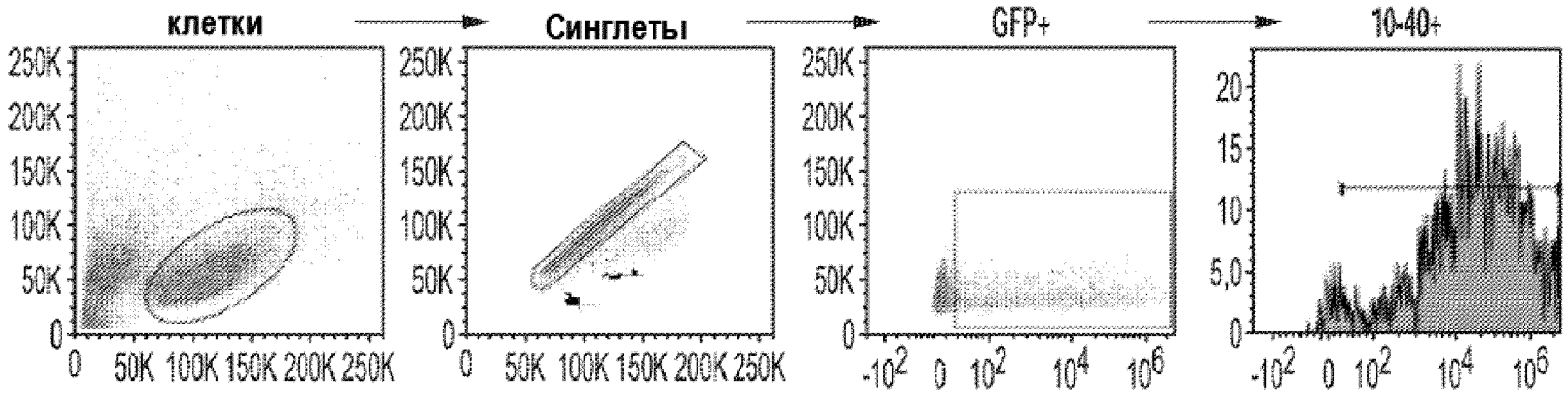

A
42/95
MERS
BM4831
BtKY72
SHC014
WIV1
SARS-CoV
GX-Pangolin
RaTG13
SARS-CoV-2
Rf1
RmYN02
Rs4081
Yunnan2011
1.0
Внешняя группа
Сарбековирусы Африка/Европа
Родственный SARS-CoV
Родственный SARS-CoV-2
Bat CoV (Non-hACE2)
B BM-4831 RBD
C BtKY72 RBD
D SHC014 RBD
E WIV1 RBD
F SARS-CoV RBD
Значение ОП 450
Антитело (мкг/мл)
10-40
10-28
11-11
2-36
DH1047
S2X259
REGN10985
ADG-2
COVA1-16
CR3022
S2H97
S309

Фиг. 17A-F

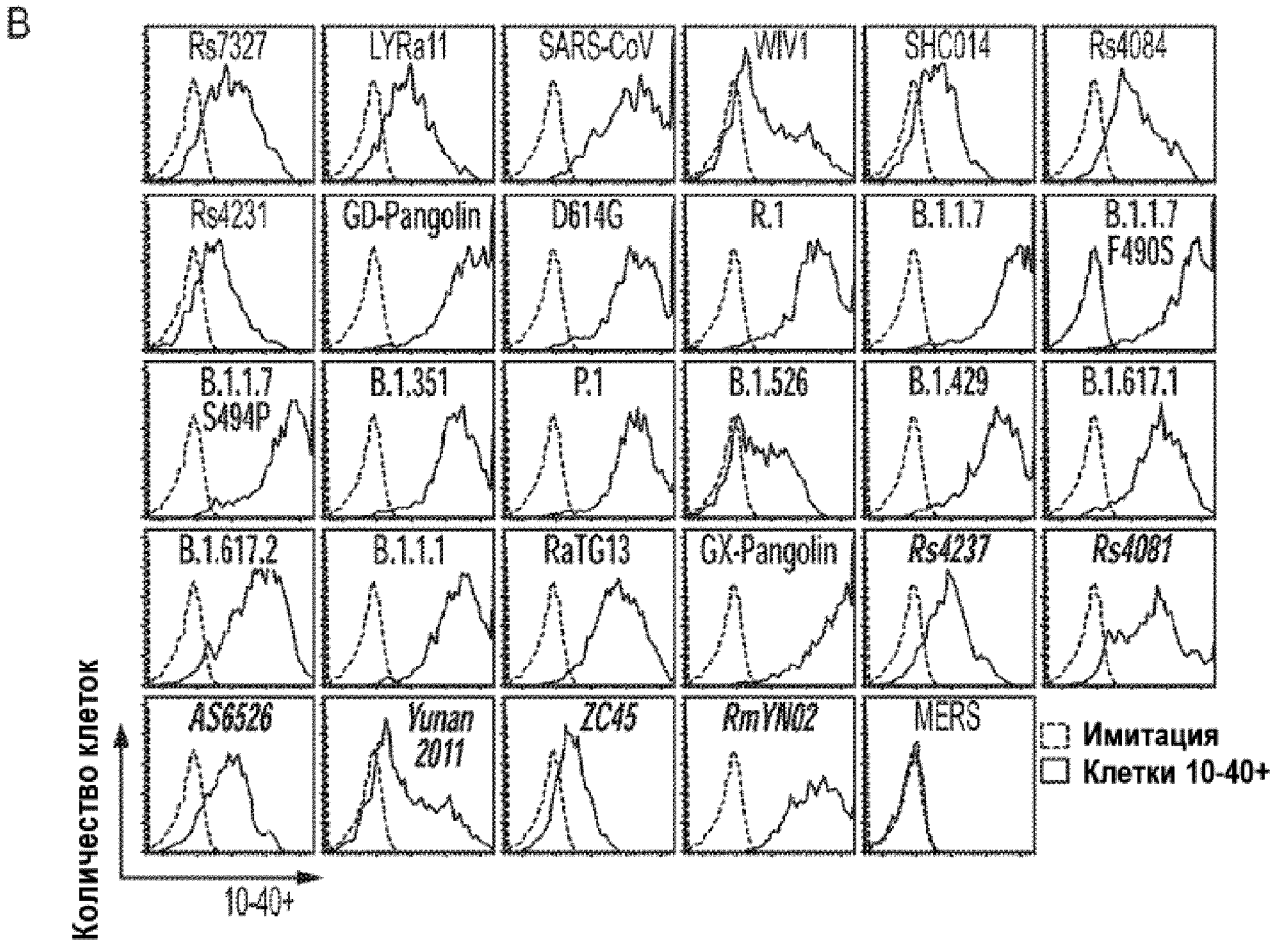

GX-Pangolin RBD
G
RaTG13 RBD
H
SARS-CoV-2 RBD
I
B.1.351 RBD
J
Rf1 RBD
K
RmYN02 RBD
L
Rs4081 RBD
M
Yunnan2011 RBD
N
Значение ОП 450
Антитело (мкг/мл)
10-40
10-28
11-11
2-36
DH1047
S2X259
REGN10985
ADG-2
COVA1-16
CR3022
S2H97
S309

Фиг. 17G-N

A


клетки
Синглеты
GFP+
10-40+
250K
200K
150K
100K
50K
0
50K 100K 150K 200K 250K
-10^2 0 10^2 10^4 10^6
20
15
10
5,0

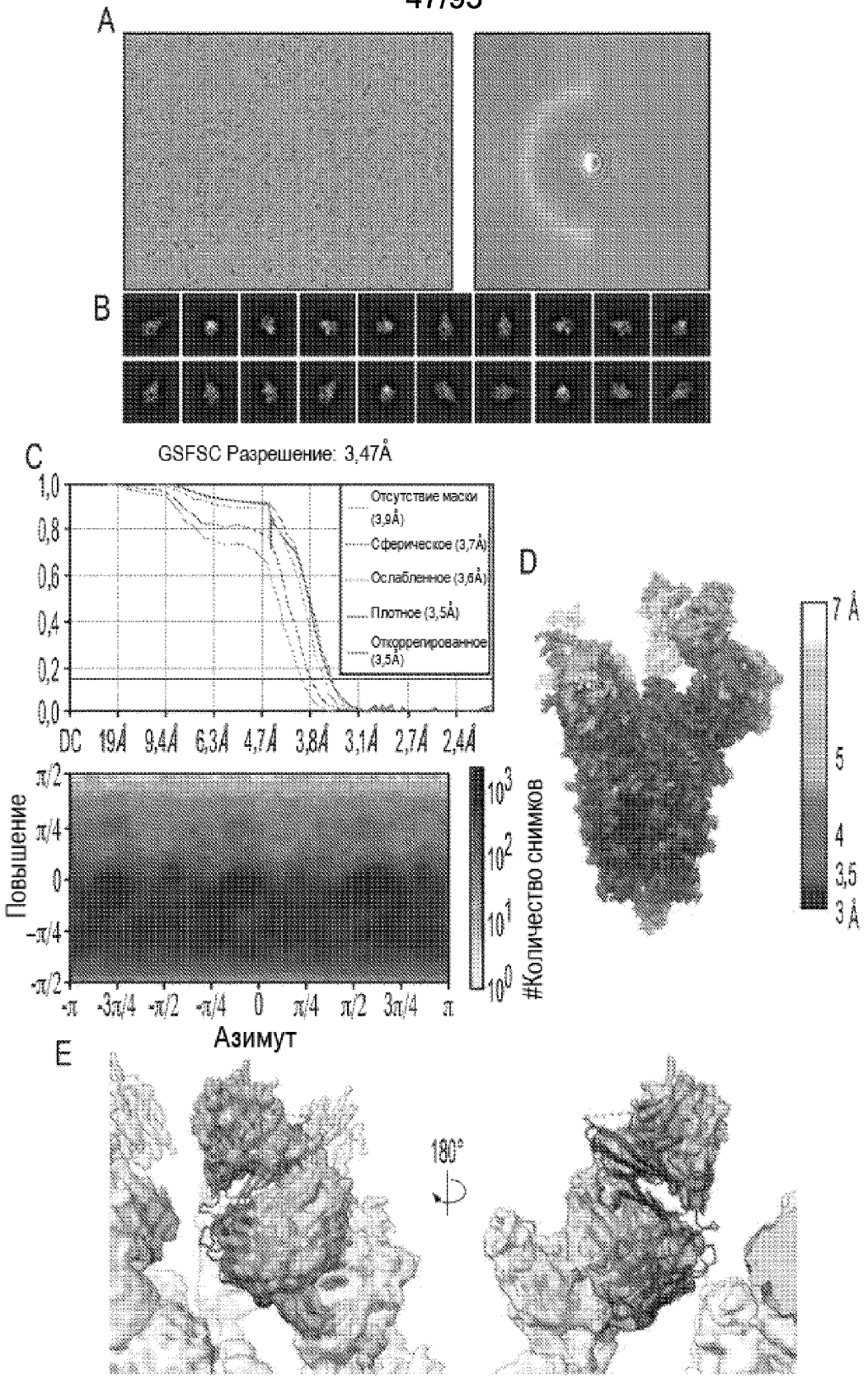
Фиг. 18A


B
Rs7327
LYRa11
SARS-CoV
WIV1
SHC014
Rs4084
Rs4231
GD-Pangolin
D614G
R.1
B.1.1.7
B.1.1.7 F490S
B.1.1.7 S494P
B.1.351
P.1
B.1.526
B.1.429
B.1.617.1
B.1.617.2
B.1.1.1
RaTG13
GX-Pangolin
Rs4237
Rs4081
AS6526
Yunan 2011
ZC45
RmYN02
MERS
Имитация
Клетки 10-40+
Количество клеток
10-40+

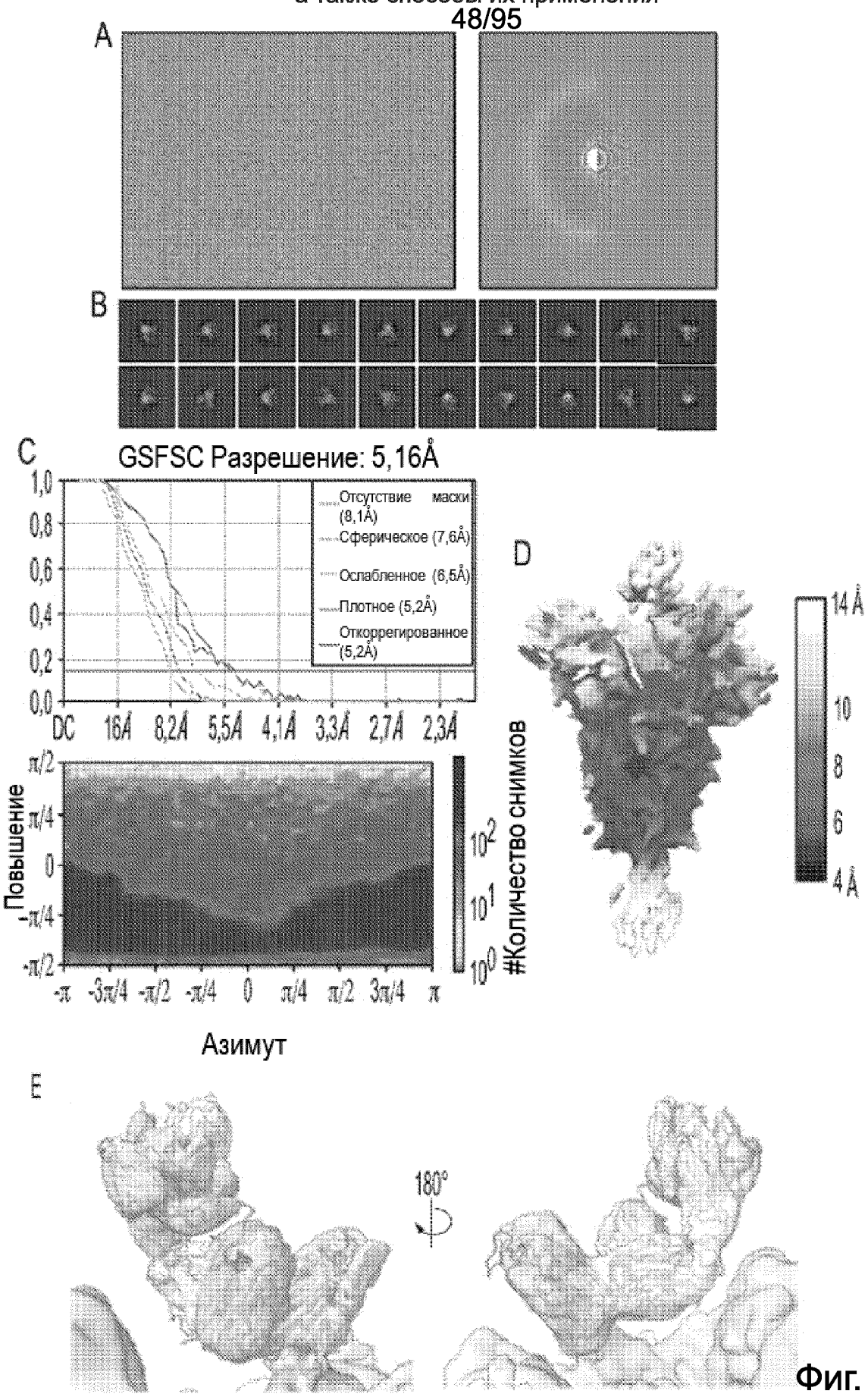
Фиг. 18B

Окрашивание клеточной поверхности, MFI	10-40	10-28	11-11	2-36	DH1047	S2X259	REGN 10985	ADG-2	COVA 1-16	CR3022	S2H97	S309
GX-Pangolin	101976	98406	1518	91099	102843	5601	13651	5754	3138	664	6988	99701
RaTG13	9196	9209	5715	7972	10024	169	5296	208	238	52	63	101931
GD-Pangolin	94025	91502	85609	81271	87609	1856	84923	2810	558	2853	1989	114662
RmYN02	13124	14431	86	8349	11766	144	34	401	45	46	37	45
ZC45	244	176	71	108	233	31	47	31	32	30	31	221
Yunnan2011	1480	1498	830	1033	1518	34	630	46	34	31	47	8251
As6526	1633	1695	39	488	1786	41	33	38	31	29	32	105
Rs4237	1114	1131	93	415	1108	38	40	39	34	33	36	90
Rs4081	10949	11608	99	4113	11584	145	40	225	31	33	32	91

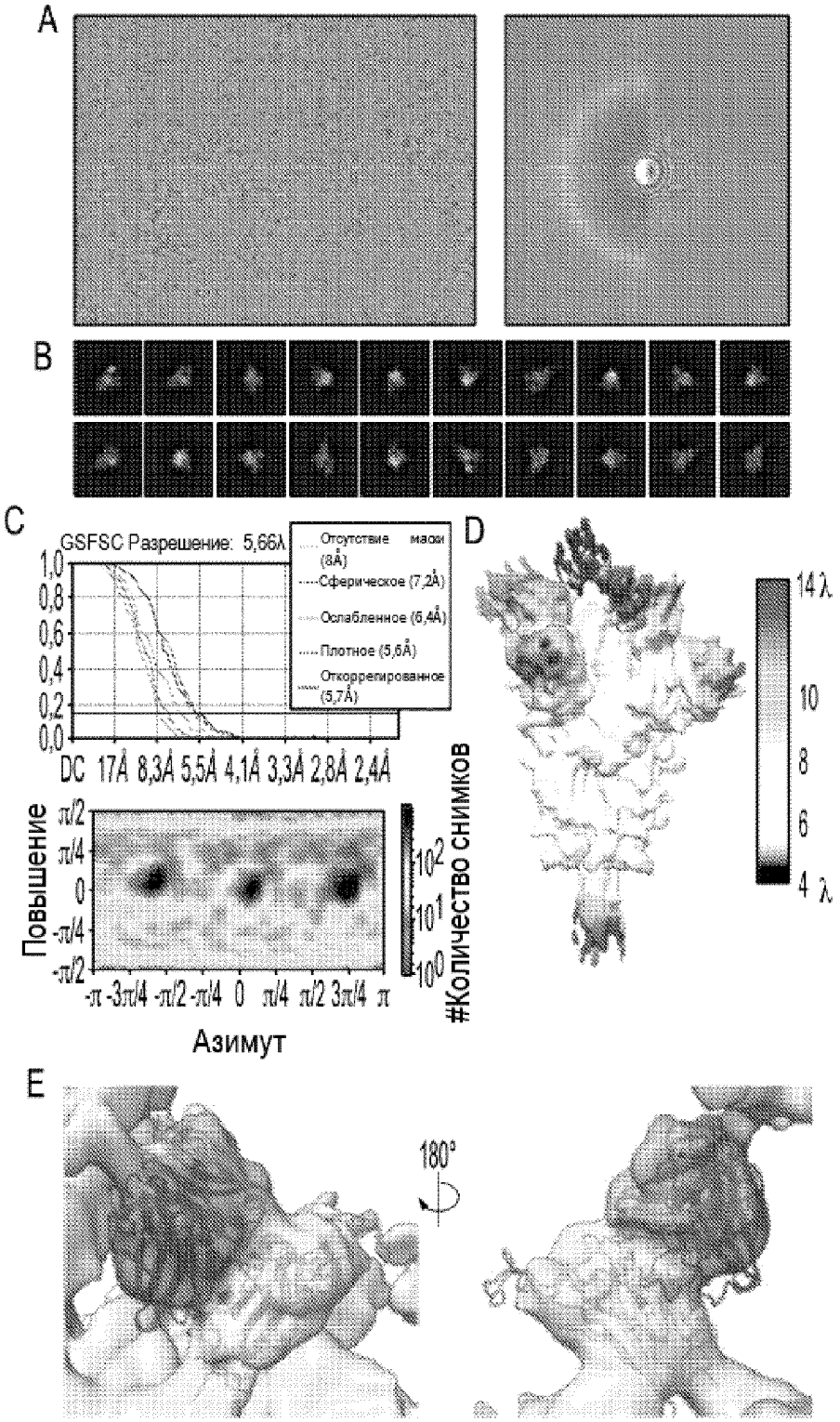
Фиг. 19


A
B
C
GSFSC Разрешение: 3,47Å
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
DC 19Å 9,4Å 6,3Å 4,7Å 3,8Å 3,1Å 2,7Å 2,4Å
Отсутствие маски (3,9Å)
Сферическое (3,7Å)
Ослабленное (3,6Å)
Плотное (3,5Å)
Откорреированное (3,5Å)
Повышение
π/2
π/4
0
−π/4
-π/2
-π -3π/4 -π/2 -π/4 0 π/4 π/2 3π/4 π
Азимут
#Количество снимков
10^3
10^2
10^1
10^0
D
7 Å
5
4
3,5
3 Å
E
180°

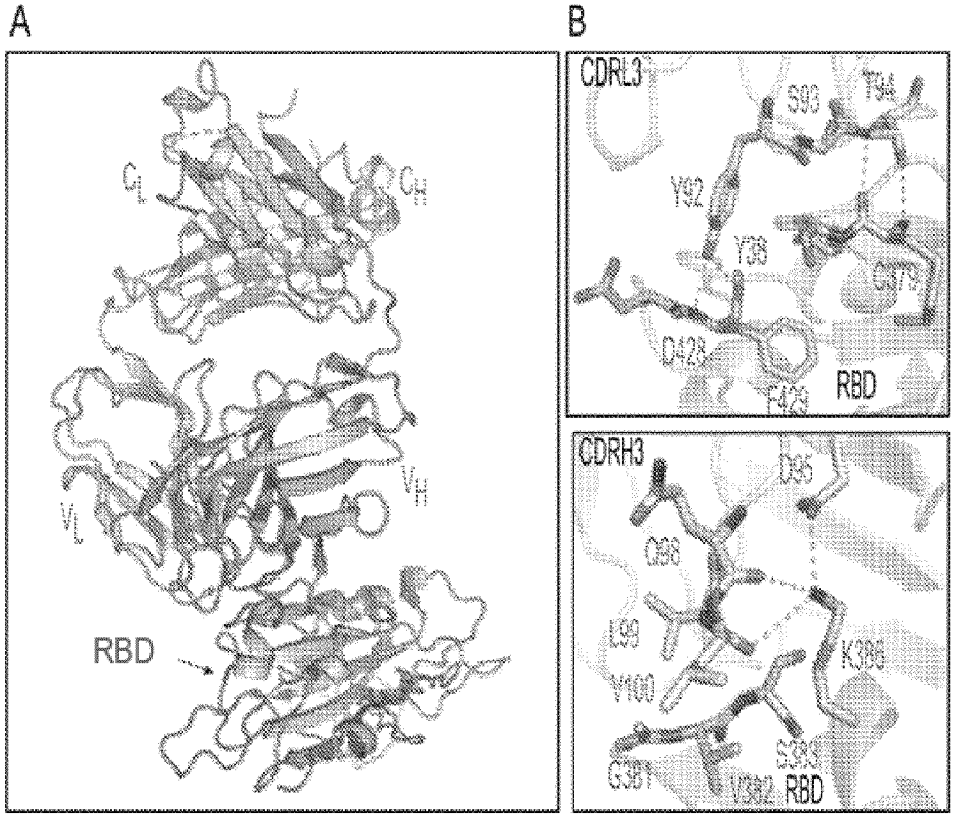
Фиг. 20A-E


A
B
C
GSFSC Разрешение: 5,16Å
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
DC
16Å
8,2Å
5,5Å
4,1Å
3,3Å
2,7Å
2,3Å
Отсутствие маски (8,1Å)
Сферическое (7,6Å)
Ослабленное (6,5Å)
Плотное (5,2Å)
Откорректированное (5,2Å)
Повышение
π/2
π/4
0
-π/4
-π/2
-π
-3π/4
-π/2
-π/4
0
π/4
π/2
3π/4
π
Азимут
#Количество снимков
10^2
10^1
10^0
D
14 Å
10
8
6
4 Å
E
180°

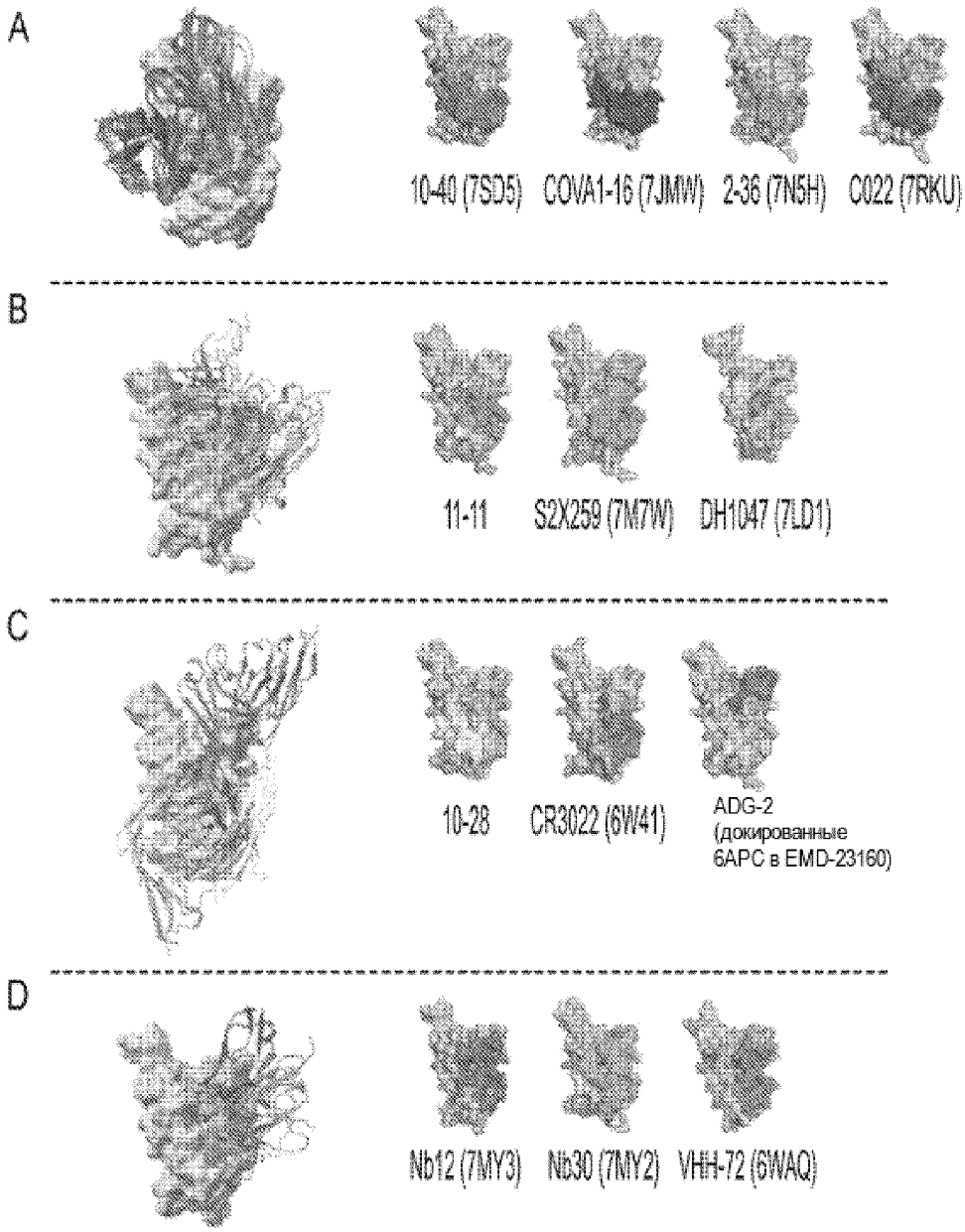
Фиг. 21A-E


A
B
C
GSFSC Разрешение: 5,66λ
Отсутствие маски (8Å)
Сферическое (7,2Å)
Ослабленное (6,4Å)
Плотное (5,6Å)
Откоррелированное (5,7Å)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
DC 17Å 8,3Å 5,5Å 4,1Å 3,3Å 2,8Å 2,4Å
Повышение
π/2
π/4
0
-π/4
-π/2
-π -3π/4 -π/2 -π/4 0 π/4 π/2 3π/4 π
Азимут
#Количество снимков
10^2
10^1
10^0
D
14 λ
10
8
6
4 λ
E
180°

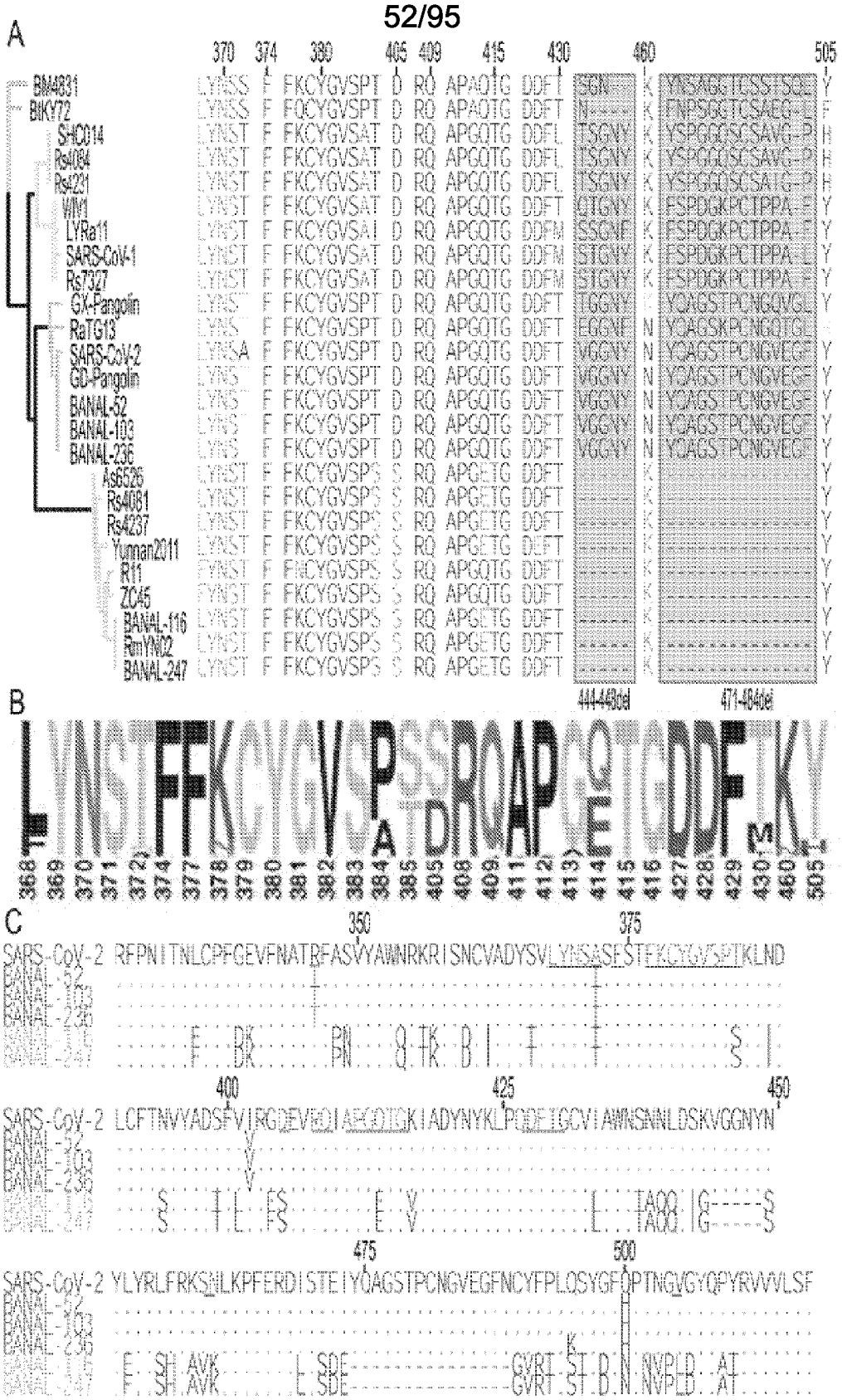
Фиг. 22A-E


A
B
C_L
C_H
V_H
V_L
RBD
CDRL3
S93
T94
Y92
Y36
G372
D428
F429
RBD
CDRH3
D95
Q96
L99
Y100
K386
G381
V382
RBD

Фиг. 23A-B


A
10-40 (7SD5)
COVA1-16 (7JMW)
2-36 (7N5H)
C022 (7RKU)
B
11-11
S2X259 (7M7W)
DH1047 (7LD1)
C
10-28
CR3022 (6W41)
ADG-2
(докированные
6APC в EMD-23160)
D
Nb12 (7MY3)
Nb30 (7MY2)
VHH-72 (6WAQ)

Фиг. 24A-D


A
370 374 380 405 409 415 430 460 505
BM4831
BtKY72
SHC014
Rs4084
Rs4231
WIV1
LYRa11
SARS-CoV-1
Rs7327
GX-Pangolin
RaTG13
SARS-CoV-2
GD-Pangolin
BANAL-52
BANAL-103
BANAL-236
As6526
Rs4081
Rs4237
Yunnan2011
R11
ZC45
BANAL-116
RmYN02
BANAL-247
444-448del
471-484del
B
C
350
375
400
425
450
475
500

Фиг. 25A-C

Область	Мотивы сигнатуры	Совместимые гены	Критическая
CDRH1	GGS[IV]SSS[NR][FY]Y	IGHV4-39, IGHV4-61, IGHV4-31, IGHV4-30-2/4	Нет
	GYTFTSYY	IGHV1-46, IGHV1-2	Нет
CDRH3	ARx{4-5}YYDRSGYx{8-9}	IGHD3-22*01	Да
Легкая цепь	Н/П	IGLV6-57, IGKV3-20, IGKV1-33, IGKV1-9	Нет

Фиг. 26

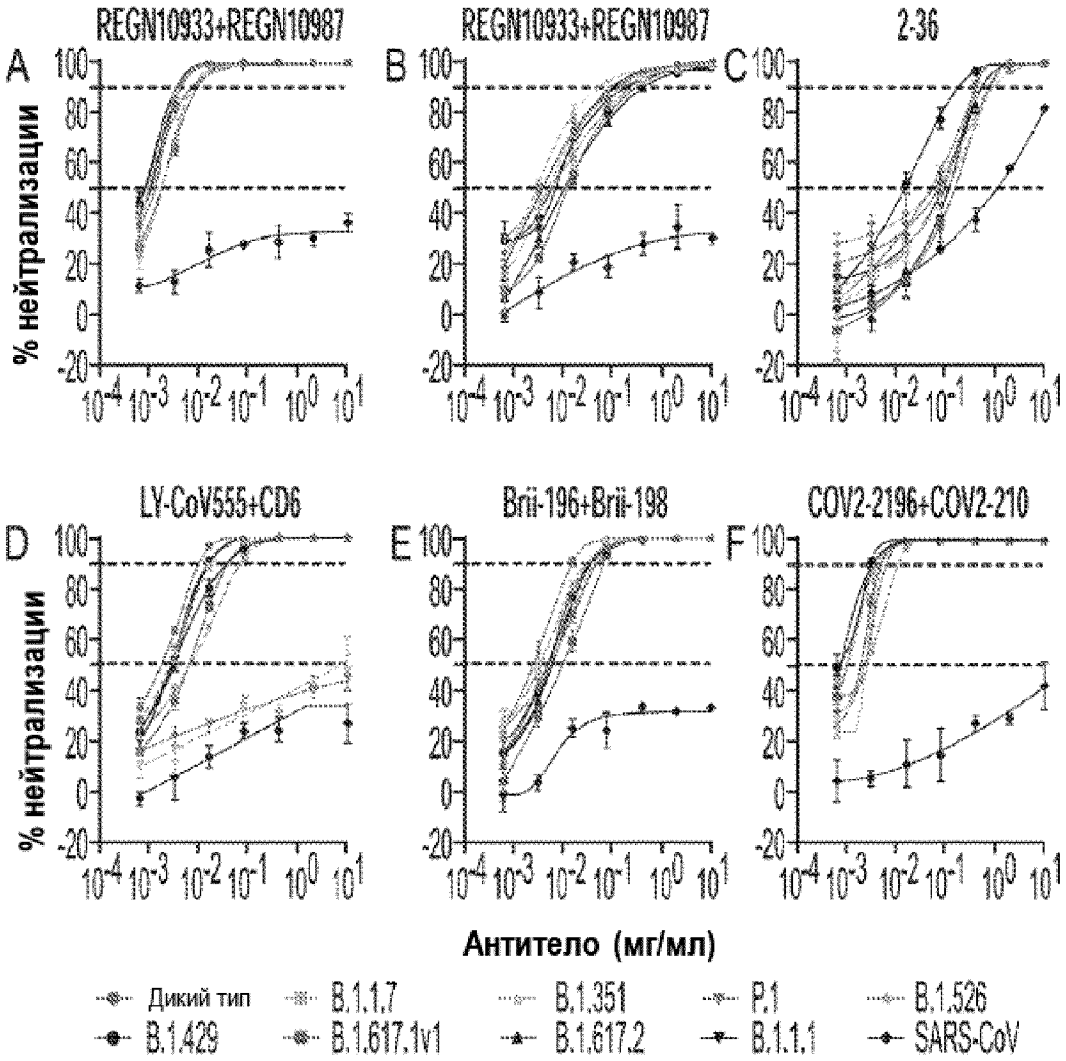
	SARS-CoV-2 B.1.351 S2P +10-40 Fab	SARS-CoV-2 B.1.351 S2P +10-28 Fab	SARS-CoV-2 B.1.351 S2P +11-11 Fab
EMDB ID	EMD-25146	EMD-25166	EMD-25167
Сбор данных			
Микроскоп	FEI Titan Krios	FEI Titan Krios	FEI Titan Krios
Напряжение (кэВ)	300	300	300
Увеличение	81,000	81,000	81,000
Диапазон расфокусировки (μм)	-0,8/-2,0	-0,8/-2,0	-0,8/-2,0
Камера	Gatan K3 BioQuantum	Gatan K3 BioQuantum	Gatan K3 BioQuantum
Размер пикселя (Å/пикс)	1,07	1,07	1,07
Режим записи	подсчет	подсчет	подсчет
Суммарная доза (e-/Å^2)	42	42	42
Мощность дозы (e-/пиксель/с)	20	20	20
Время экспозиции	2,4	2,4	2,4
Время смены кадра (мс)	50	50	50
Программное обеспечение	SerialEM	SerialEM	SerialEM
Обработка данных			
Программное обеспечение	cryoSPARCv3,2,0	cryoSPARC v3,2,0	cryoSPARC v3,2,0
Используемые микрофотографии	9,881	2,542	2,565
Количество частиц	799,933	251,871	281,235
Частицы/микроснимок	81,0	99,1	109,6
Симметрия	C1	C1	C1
Размер ячейки (пикс)	440	384	384
Глобальная карта $FSC_{0.143}$ (Å)	3,5/3,6	5,2/6,5	5,6/6,4

Фиг. 27

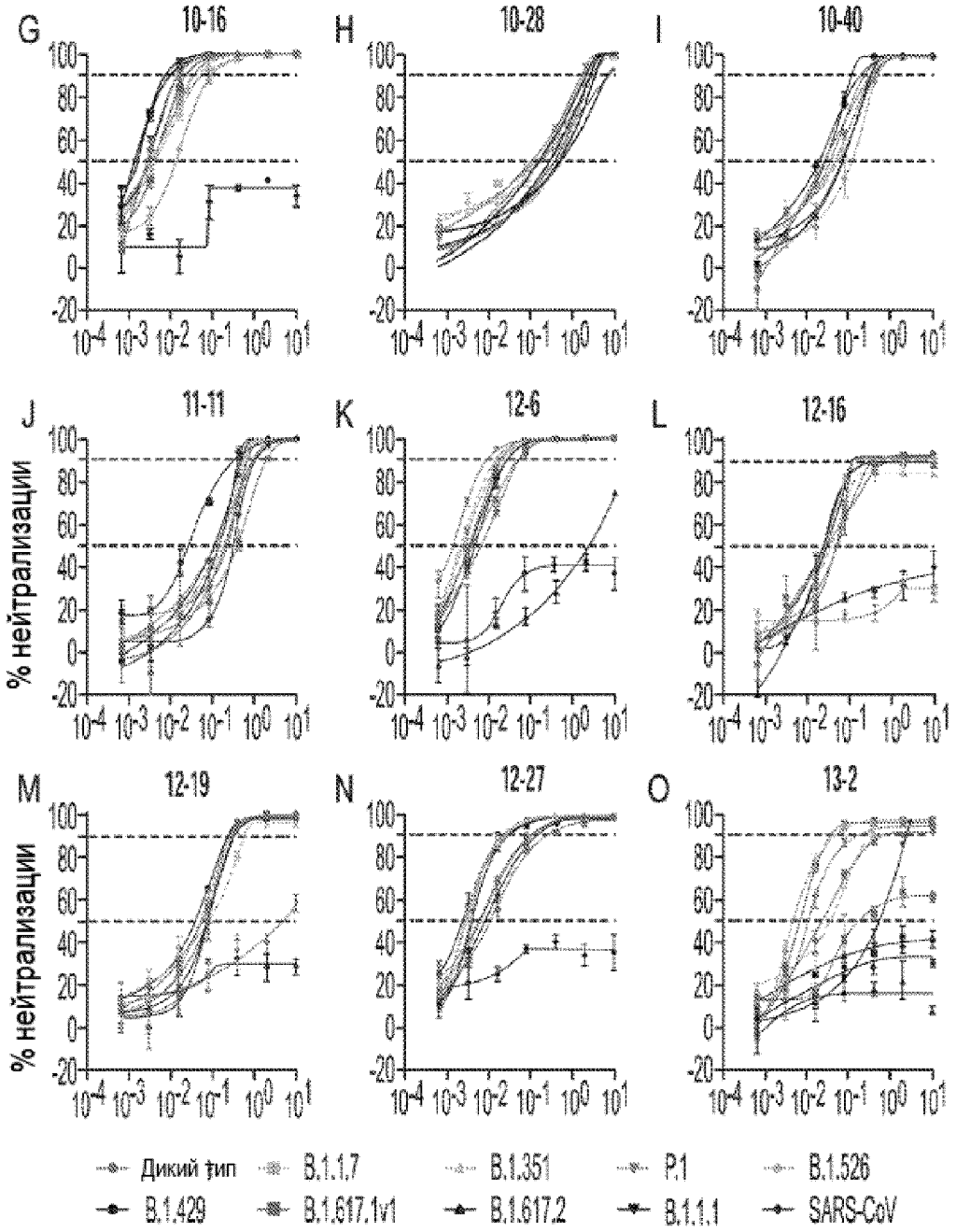
	RBD SARS-CoV-2 в комплексе с Fab 10-40	RBD SARS-CoV-2 в комплексе с Fab 10-28
PDB ID	7SD5	xxxx
Сбор данных		
Пространственная группа	$P2^12^12^1$	$C222^1$
Размеры элементарной ячейки		
a,b,c, (Å)	75,7, 79,8, 118,8	123,7,226,6,186,2
α,β,γ, (°)	90,0,100,0,90,0	90,0, 90,0, 90,0
Диапазон разрешения (Å)	47,67 - 1,50 (1,7-1,5)*	108,6-3,0 (3,12-3,00)*
Общее количество отражений	221728(17750)	86848 (8516)
Количество уникальных отражений	111815(9153)	43474 (4062)
Полнота (%)	99,20 (98,96)	97,74 (94,91)
Избыточность		
$I/\sigma(I)$	17,99(0,89)	6,22 (1,29)
R^{merge}	0,016(0,83)	0,085(0,67)
$CC^{1/2}$	1 (0,35)	0,690(0,40)
Уточнение		
Диапазон разрешения (Å)	47,67-1,50	88,03 -3,20
Количество комплексов на Асимметричный блок	1	3
R^{work}/R^{free}	0,17/0,19	0,23/0,28
Количество атомов		
Белок	4905	14340
Лиганды	28	109
Вода	627	0
B-факторы ($Å^2$)		
Белок	30,7	81,4
Лиганды	74,3	81,1
Вода	38,3	
Среднеквадратичное отклонение		
Длины связей (Å)	0,013	0,014
Углы связей (°)	1,33	1,97
Статистика Рамачандрана		
Предпочтение (%)	97,60	96,24
Процент допущения (%)	2,40	3,76
Процент маргинальных остатков (%)	0	0

В скобках приведена статистика для оболочки с самым высоким разрешением.

Фиг. 28


REGN10933+REGN10987
REGN10933+REGN10987
2-36
LY-CoV555+CD6
Brii-196+Brii-198
COV2-2196+COV2-210
A
B
C
D
E
F
% нейтрализации
Антитело (мг/мл)
Дикий тип
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.526
B.1.429
B.1.617.1v1
B.1.617.2
B.1.1.1
SARS-CoV

Фиг. 29A-F


G
10-16
H
10-28
I
10-40
J
11-11
K
12-6
L
12-16
M
12-19
N
12-27
O
13-2
% нейтрализации
% нейтрализации
Дикий тип
B.1.1.7
B.1.351
P.1
B.1.526
B.1.429
B.1.617.1v1
B.1.617.2
B.1.1.1
SARS-CoV

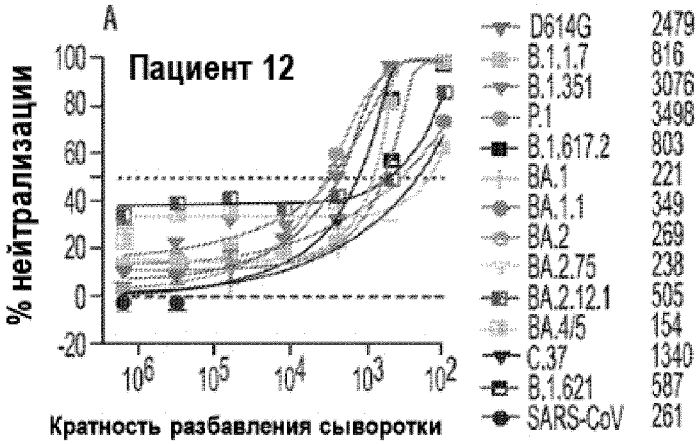
Фиг. 29G-O

IC50 (мкг/мл)	D614G	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.526	B.1.429	B.1.617.1	B.1.617.2	C.37	SARS-CoV
REGN10933+REGN10987	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	>10
2-7	0,003	0,005	0,003	0,004	0,005	0,006	0,012	0,011	0,007	>10
2-36	0,07	0,084	0,106	0,105	0,055	0,015	0,149	0,117	0,091	1,106
LY-CoV555+CB6	0,002	0,003	7,024	>10	0,006	0,003	0,006	0,003	0,003	>10
Brii196+Brii198	0,005	0,003	0,004	0,003	0,006	0,005	0,01	0,006	0,005	>10
COV2-2196+COV2-2130	0,001	0,001	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001	>10
10-16	0,003	0,004	0,004	0,003	0,013	0,001	0,004	0,003	0,002	>10
10-28	0,161	0,132	0,167	0,103	0,447	0,169	0,336	0,271	0,432	0,534
10-40	0,026	0,035	0,053	0,045	0,117	0,027	0,069	0,063	0,049	0,019
11-11	0,207	0,372	0,17	0,111	0,14	0,106	0,176	0,128	0,284	0,025
12-6	0,007	0,004	0,002	0,001	0,002	0,004	0,003	2,476	0,005	>10
12-16	0,051	0,031	0,039	>10	0,025	0,023	0,05	0,03	0,023	>10
12-19	0,059	0,08	0,083	4,658	0,056	0,04	0,074	0,077	0,07	>10
12-27	0,006	0,011	0,003	0,006	0,003	0,002	0,003	0,004	0,008	>10
13-2	0,022	0,172	0,036	0,011	0,005	>10	0,007	>10	0,539	>10

IC_{50} (мкг/мл)

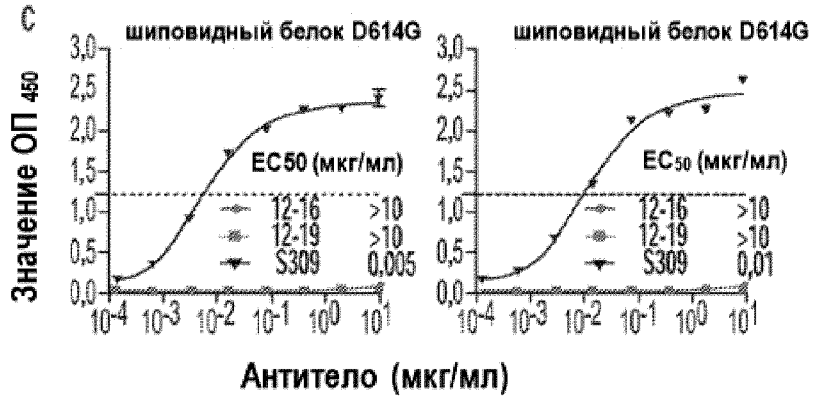
- <0,01
- 0,01-0,1
- 0,1-1
- 1-10
- >10

Фиг. 30

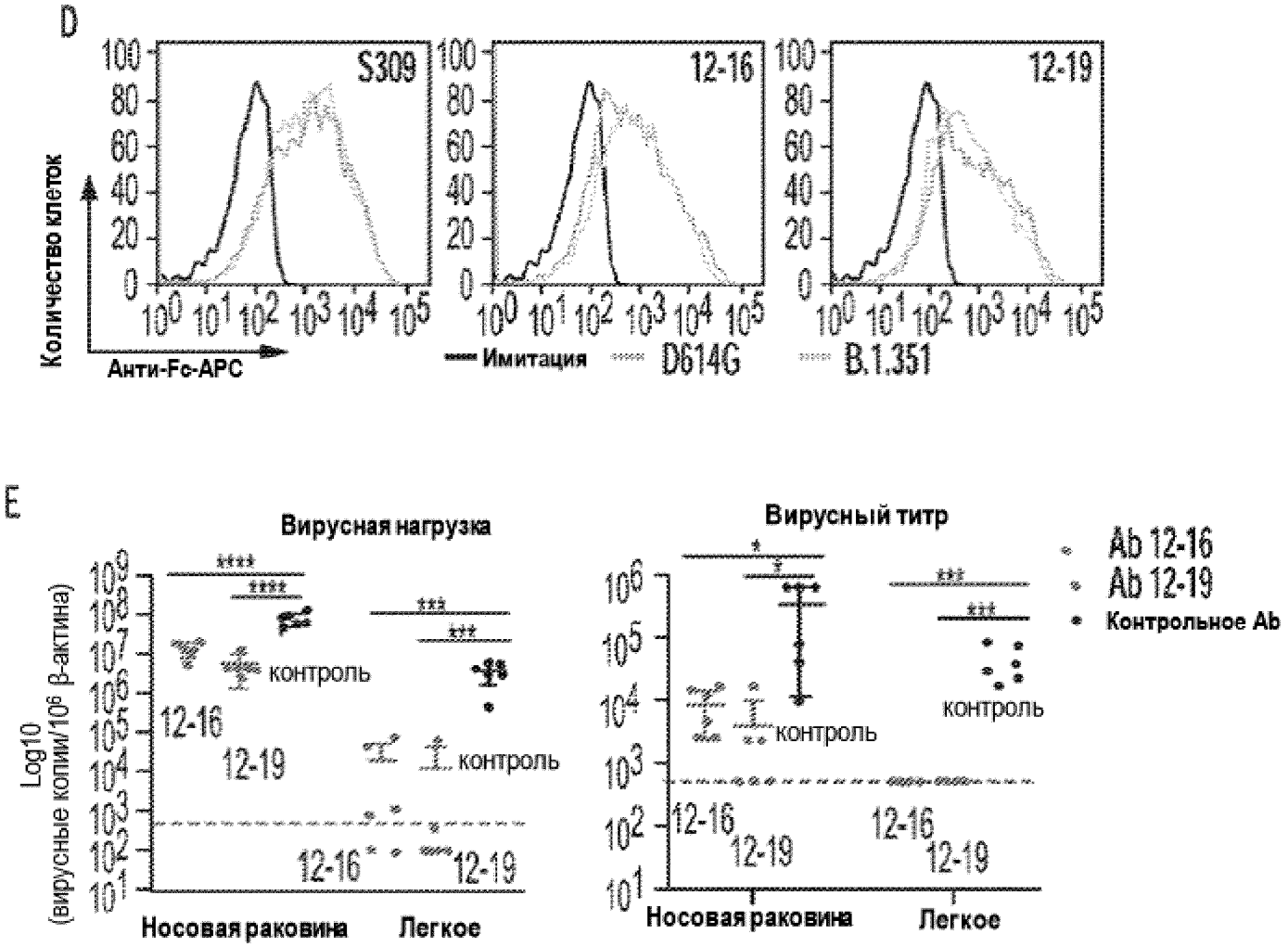


B

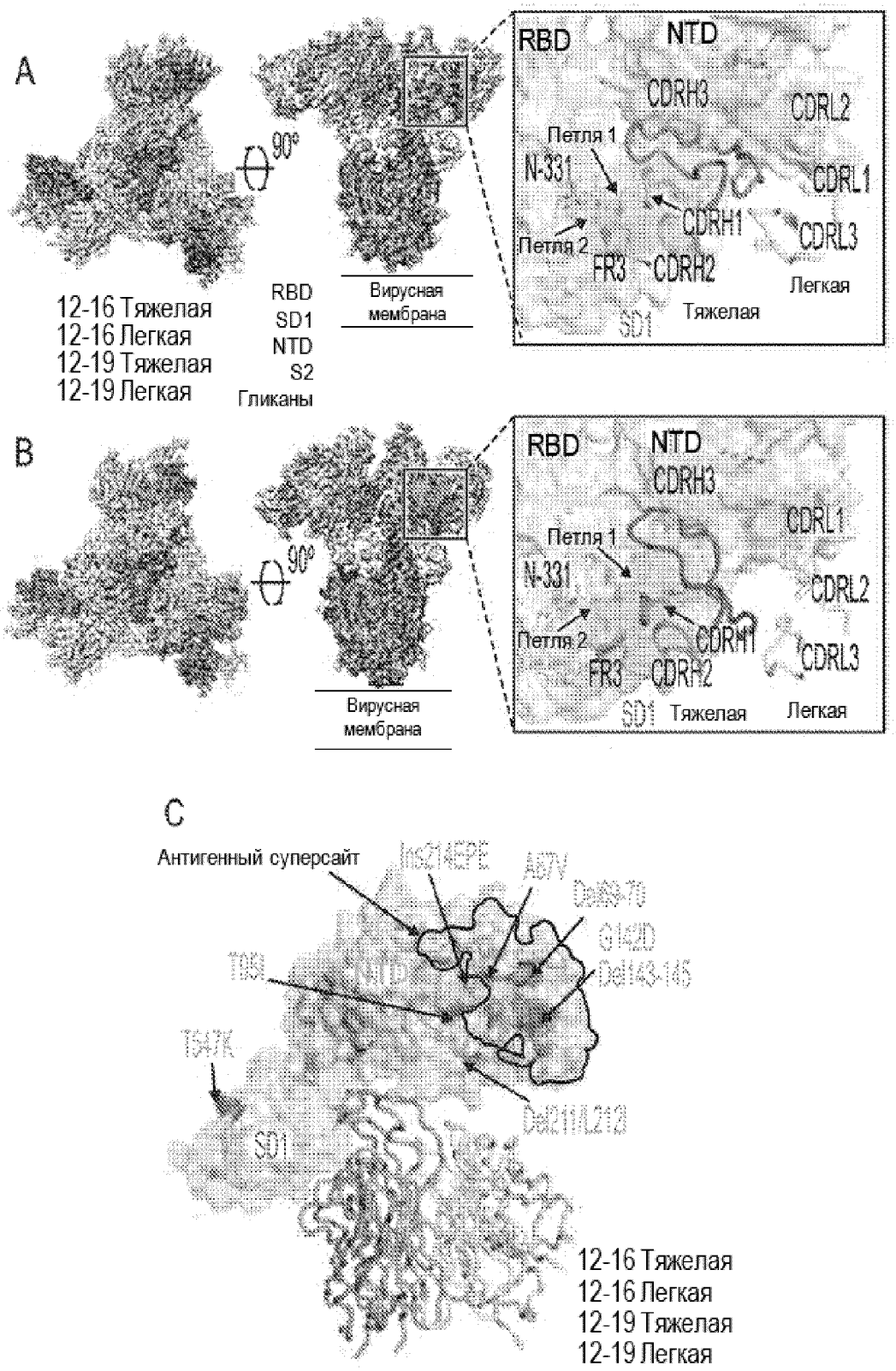
Вирусы		IC_{50} (мкг/мл)		
		12-16	12-19	S309
Псевдотипированный	D614G	0,071	0,073	0,032
	B.1.1.7	0,064	0,083	0,031
	B.1.351	0,04	0,085	0,031
	P.1	>10	2,505	0,036
	B.1.617.2	0,05	0,089	0,042
	BA.1	0,031	0,067	0,138
	BA.1.1	0,079	0,086	0,13
	BA.2	0,074	0,043	1,24
	BA.2.75	0,036	0,058	1,035
	BA.2.12.1	0,036	0,095	0,98
	BA.4/5	0,031	0,089	1,12
	C.37	0,041	0,085	0,049
	B.1.621	0,123	0,132	0,03
Аутентичный	WA1	0,045	0,034	0,037
	BA.1	0,067	0,053	0,106



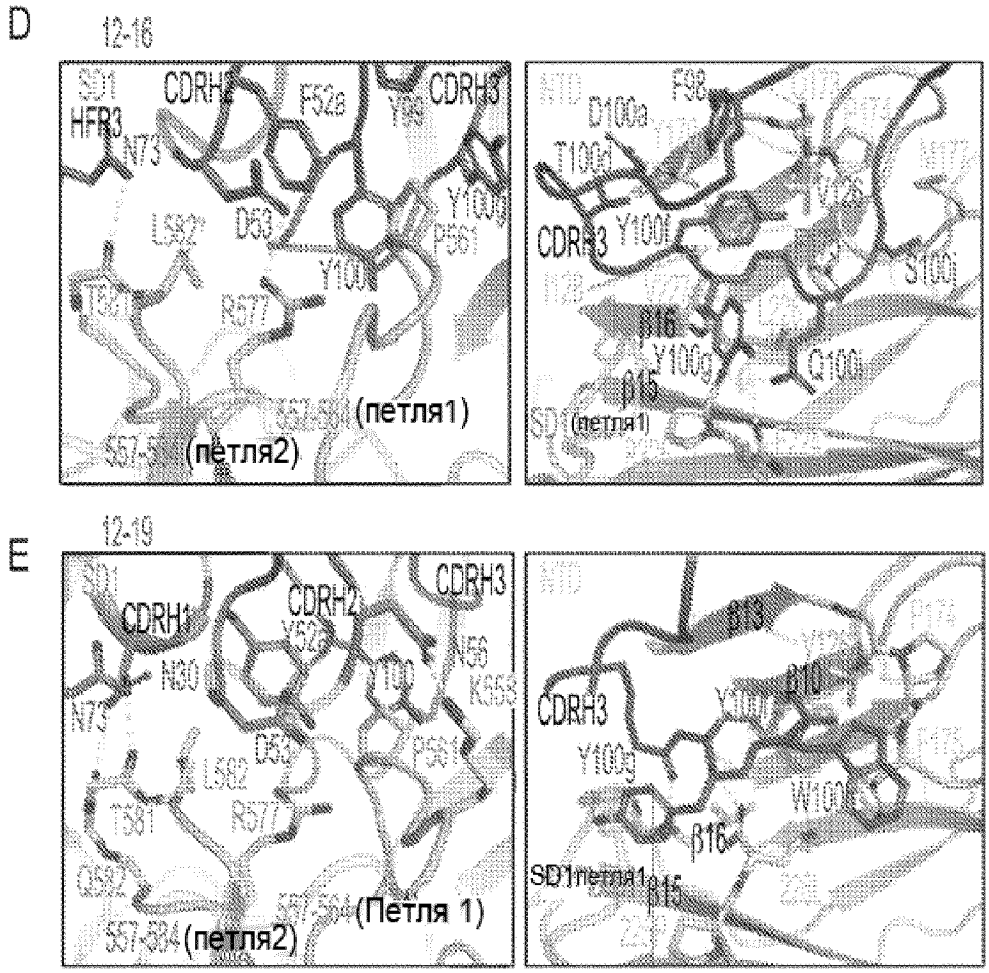
Фиг. 31A-C


D
S309
12-16
12-19
Количество клеток
Анти-Fc-APC
Имитация
D614G
B.1.351
E
Вирусная нагрузка
Log10 (вирусные копии/10^6 β-актина)
контроль
12-16
12-19
Носовая раковина
Легкое
Вирусный титр
Ab 12-16
Ab 12-19
Контрольное Ab

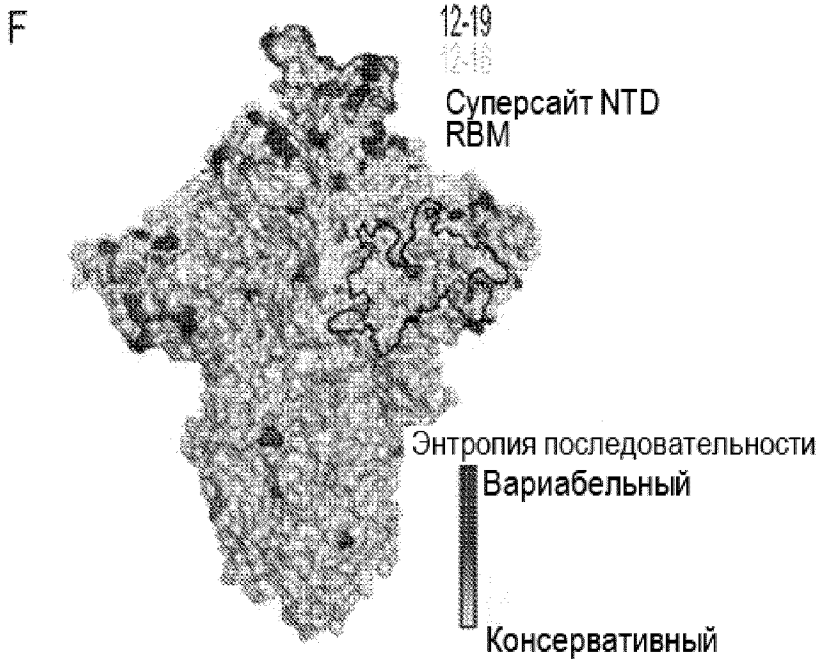
Фиг. 31D-E

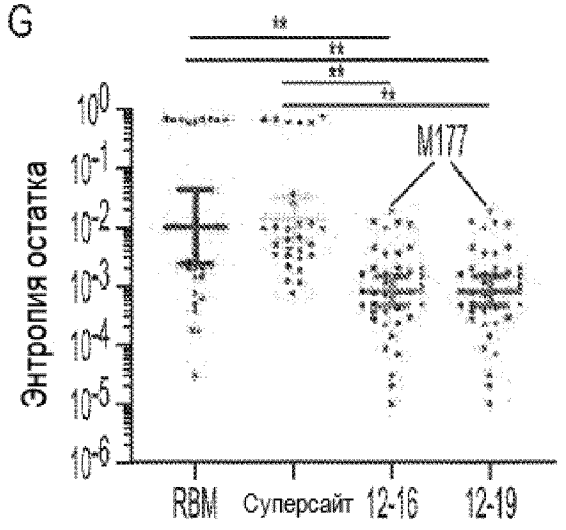

A
90°
RBD
NTD
CDRH3
CDRL2
Петля 1
N-331
CDRL1
CDRH1
CDRL3
Петля 2
FR3
CDRH2
Легкая
SD1
Тяжелая
12-16 Тяжелая
12-16 Легкая
12-19 Тяжелая
12-19 Легкая
RBD
SD1
NTD
S2
Гликаны
Вирусная мембрана
B
90°
RBD
NTD
CDRH3
CDRL1
Петля 1
N-331
CDRL2
CDRH1
Петля 2
CDRL3
FR3
CDRH2
SD1
Тяжелая
Легкая
Вирусная мембрана
C
Антигенный суперсайт
Ins214EPE
ΔD7V
Del69-70
G142D
Del143-145
T95I
N211D
T547K
Del211/L212
SD1
12-16 Тяжелая
12-16 Легкая
12-19 Тяжелая
12-19 Легкая

Фиг. 32A-C

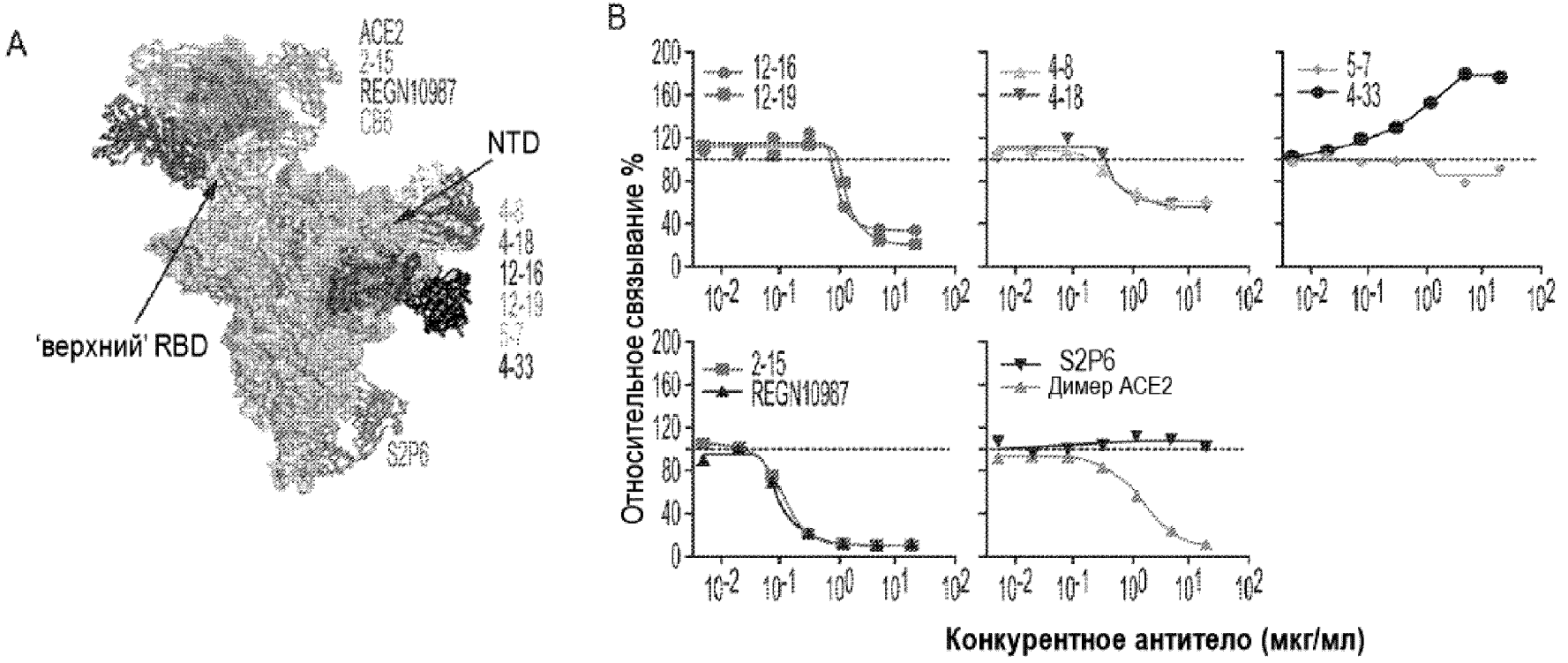

D
12-16
SD1
CDRH2
F52a
CDRH3
HFR3
N73
D53
L592
Y100i
P561
T581
R577
(петля1)
(петля2)
D100a
F98
T100d
CDRH3
Y100f
S100j
β16
Y100g
G100h
β15
SD1
(петля1)
E
12-19
SD1
CDRH1
CDRH2
Y52c
CDRH3
N56
N30
K653
N73
D53
L592
P561
T581
R577
Q592
S57-S64
(Петля 1)
(петля2)
β13
β10
CDRH3
Y100g
W100
β16
SD1
петля1
β15

Фиг. 32D-E

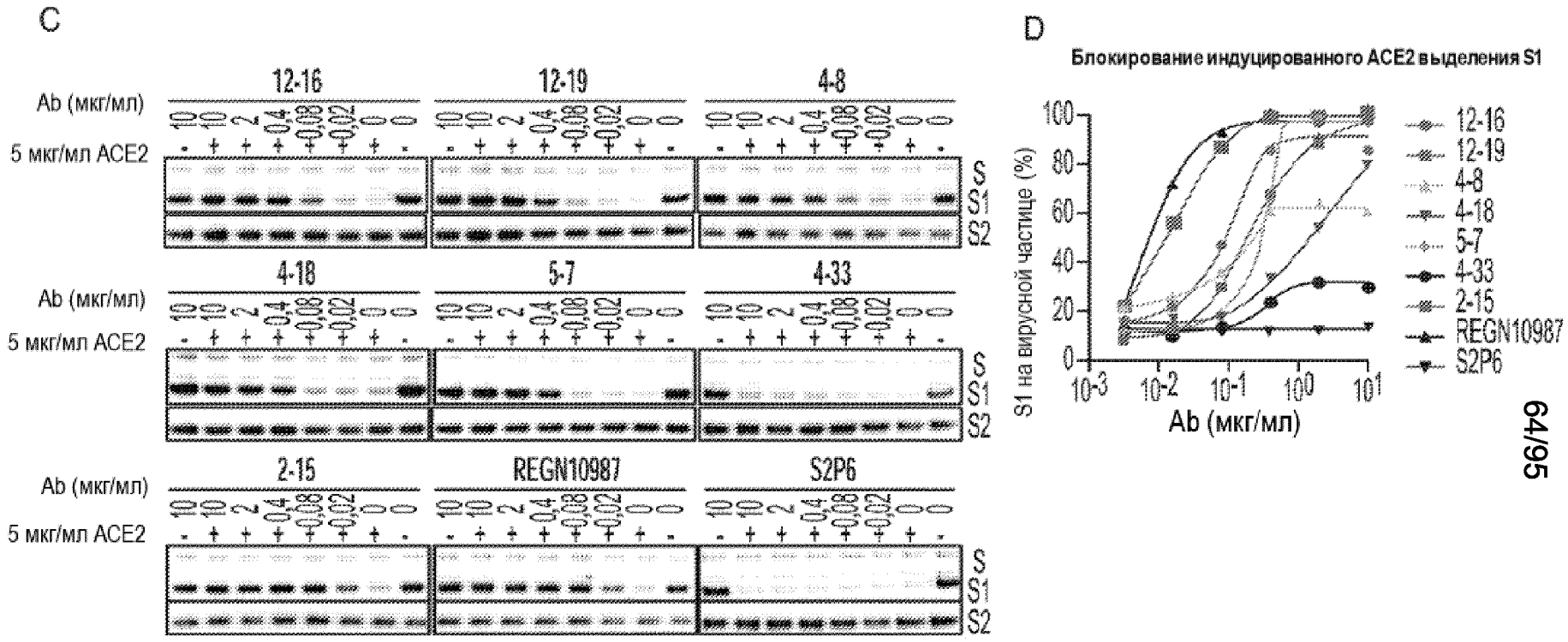

F
12-19
12-16
Суперсайт NTD
RBM
Энтропия последовательности
Вариабельный
Консервативный


G
Энтропия остатка
M177
RBM
Суперсайт
12-16
12-19

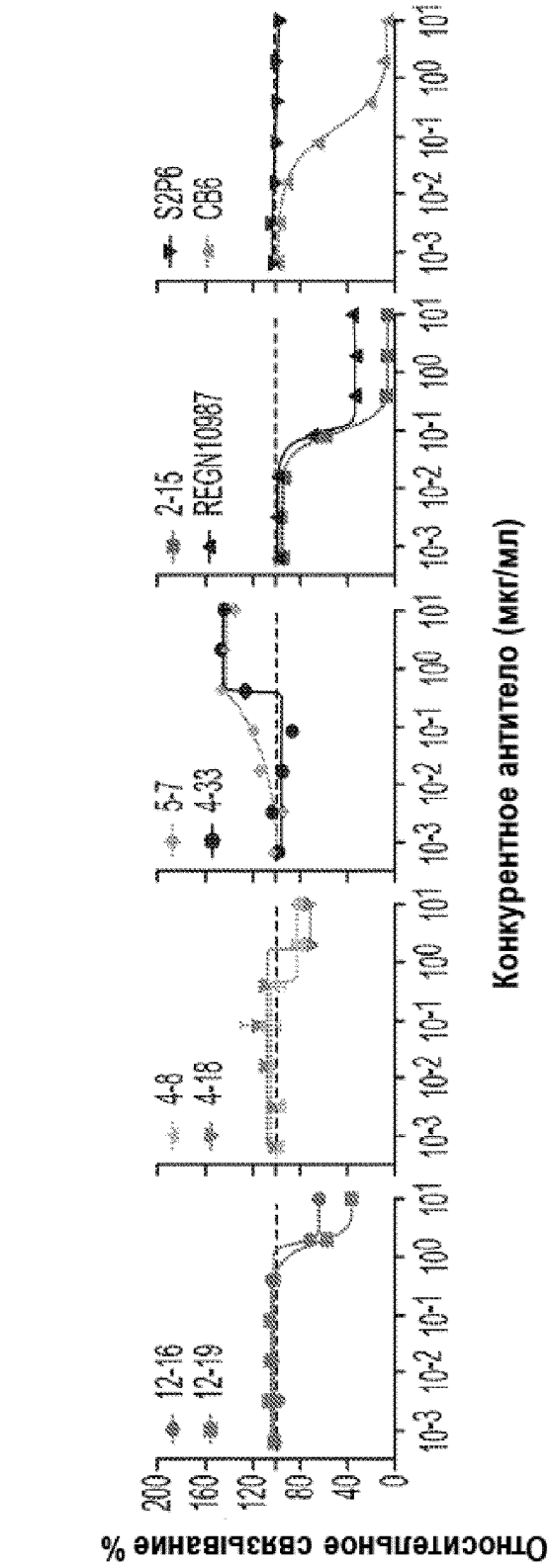
Фиг. 32F-G


A
ACE2
2-15
REGN10987
CB6
NTD
4-8
4-18
12-16
12-19
5-7
4-33
'верхний' RBD
S2P6
B
12-16
12-19
4-8
4-18
5-7
4-33
2-15
REGN10987
S2P6
Димер ACE2
Относительное связывание %
Конкурентное антитело (мкг/мл)

Фиг. 33A-33B

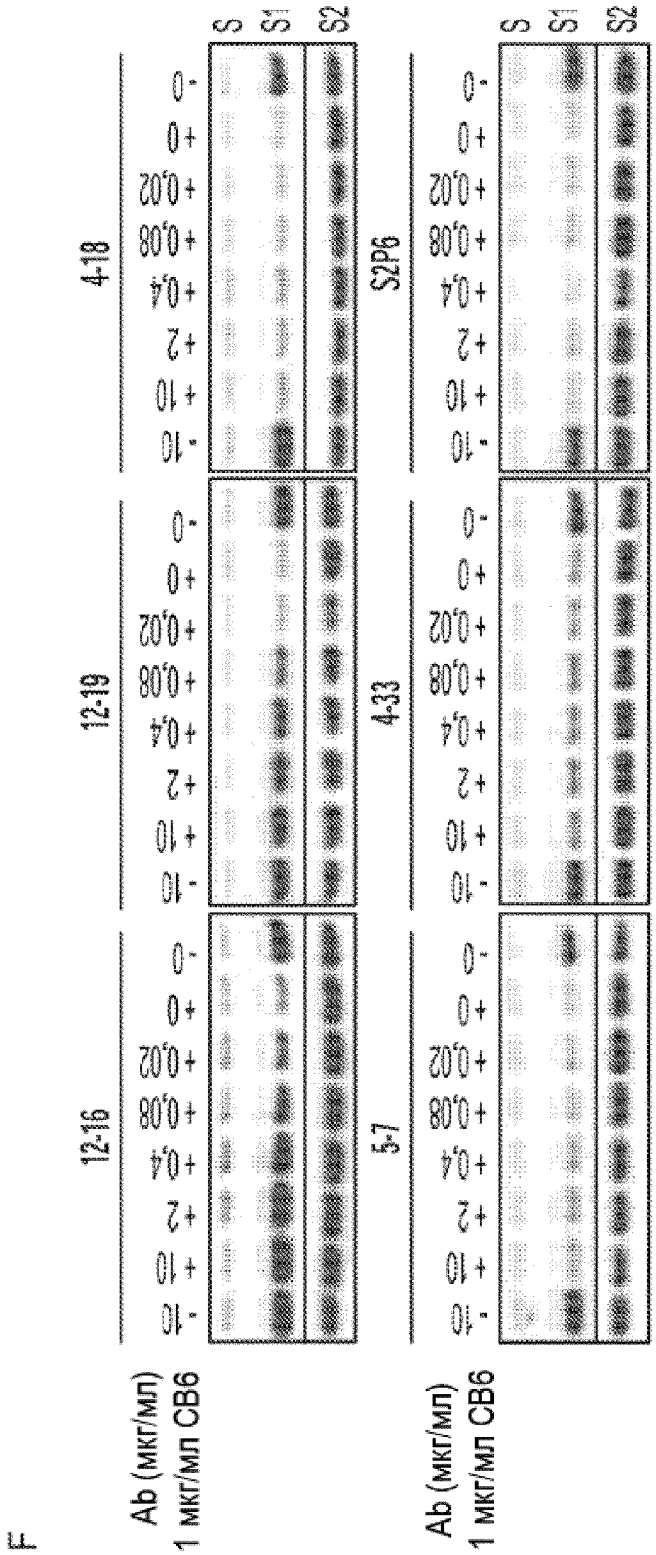

C
12-16
12-19
4-8
4-18
5-7
4-33
2-15
REGN10987
S2P6
Ab (мкг/мл)
5 мкг/мл ACE2
10 10 2 0,4 0,08 0,02 0 0
S
S1
S2
D
Блокирование индуцированного ACE2 выделения S1
S1 на вирусной частице (%)
Ab (мкг/мл)
12-16
12-19
4-8
4-18
5-7
4-33
2-15
REGN10987
S2P6

Фиг. 33C-33D

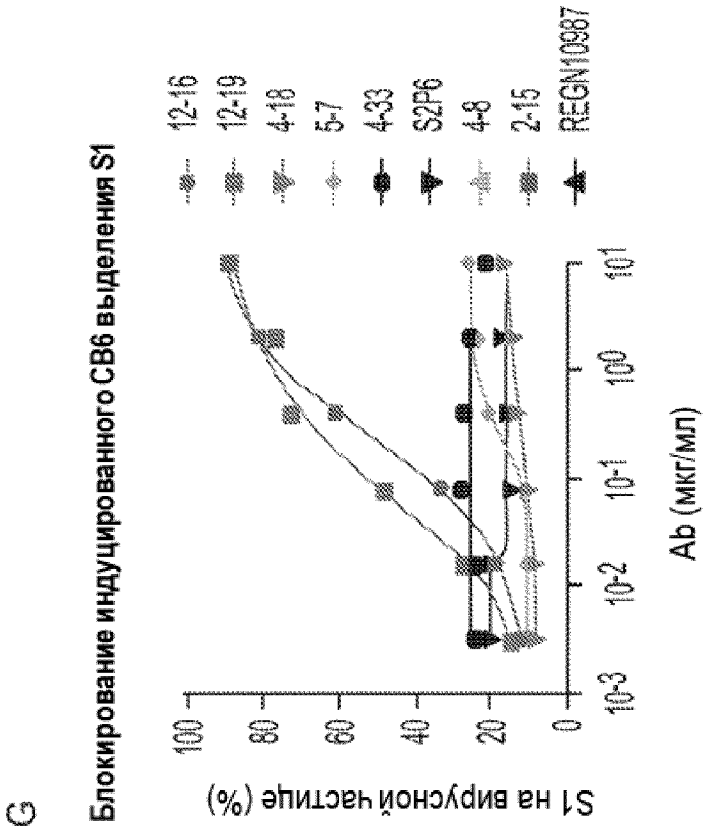

Относительное связывание %
200
160
120
80
40
0
12-16
12-19
4-8
4-18
5-7
4-33
2-15
REGN10987
S2P6
CB6
10-3
10-2
10-1
100
101
Конкурентное антитело (мкг/мл)

Фиг. 33E

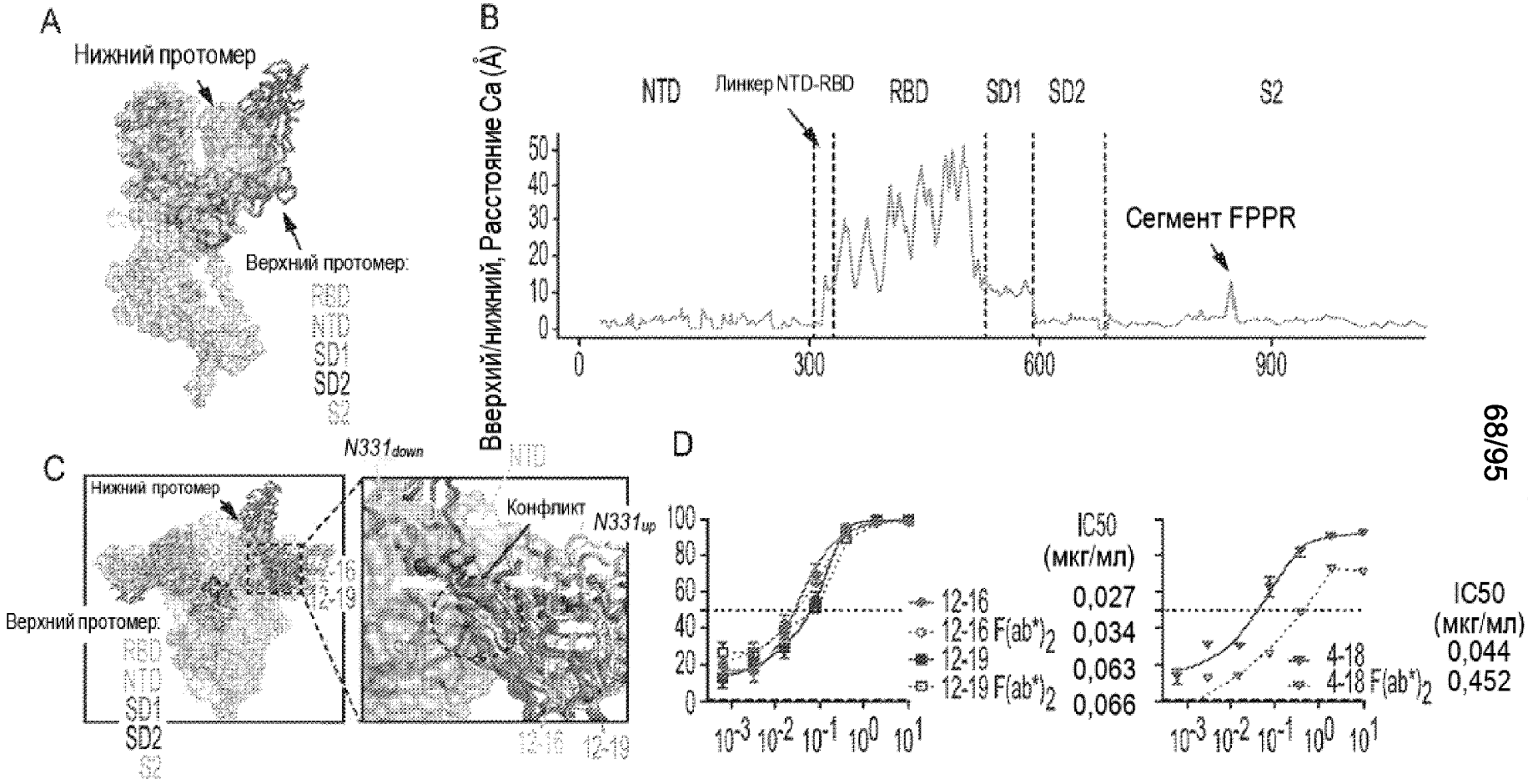
E


F
Ab (мкг/мл)
1 мкг/мл CB6
12-16
12-19
4-18
5-7
4-33
S2P6
-10
+10
+2
+0,4
+0,08
+0,02
+0
-0
S
S1
S2

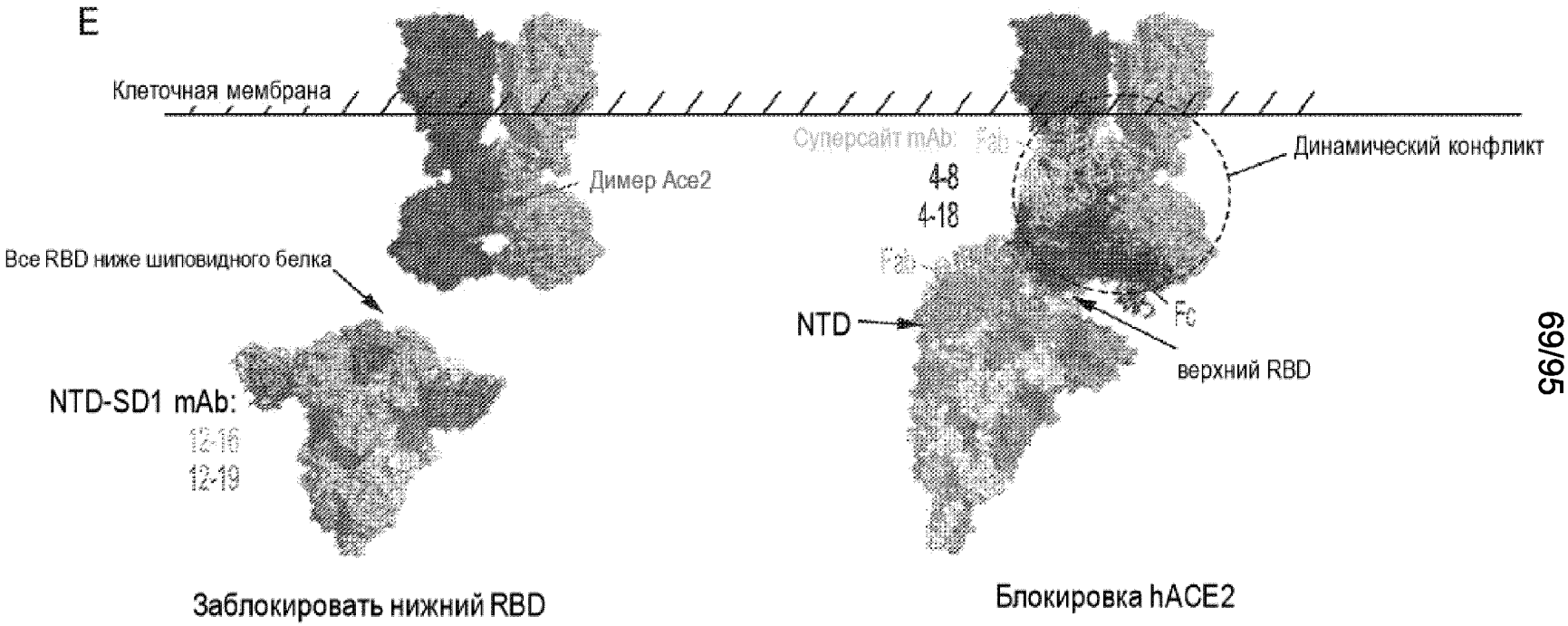
Фиг. 33F


G
Блокирование индуцированного CB6 выделения S1
S1 на вирусной частице (%)
100
80
60
40
20
0
10-3
10-2
10-1
10^0
10^1
Ab (мкг/мл)
12-16
12-19
4-18
5-7
4-33
S2P6
4-8
2-15
REGN10987

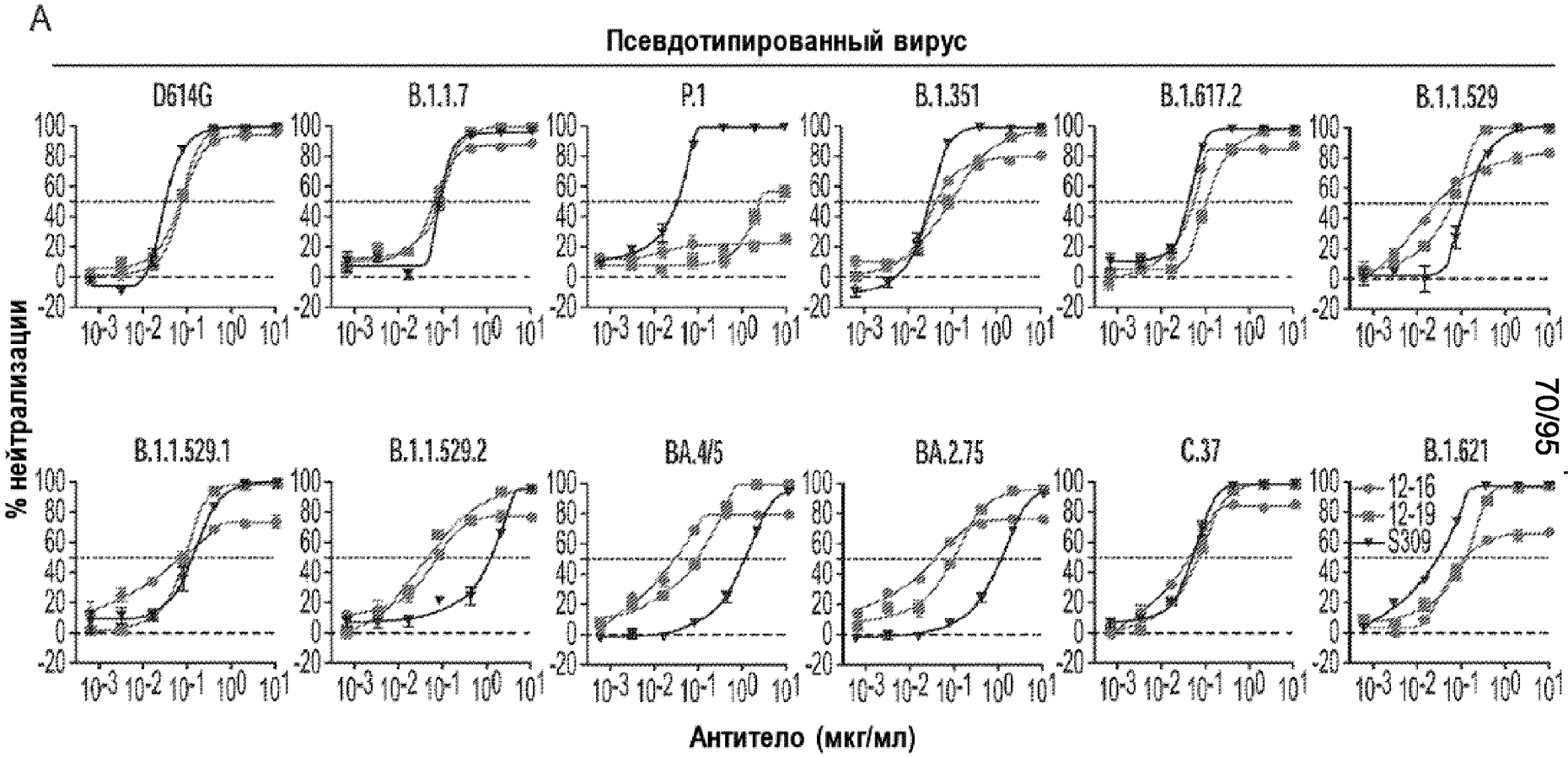
Фиг. 33G


A
Нижний протомер
Верхний протомер:
RBD
NTD
SD1
SD2
S2
B
Вверхний/нижний, Расстояние Cα (Å)
NTD
Линкер NTD-RBD
RBD
SD1
SD2
S2
Сегмент FPPR
0
300
600
900
C
Нижний протомер
Верхний протомер:
RBD
NTD
SD1
SD2
S2
N331down
Конфликт
N331up
12-16
12-19
D
12-16
12-16 F(ab')2
12-19
12-19 F(ab')2
IC50 (мкг/мл)
0,027
0,034
0,063
0,066
4-18
4-18 F(ab')2
IC50 (мкг/мл)
0,044
0,452

Фиг. 34A-D


E
Клеточная мембрана
Димер Ace2
Все RBD ниже шиповидного белка
NTD-SD1 mAb:
12-16
12-19
Заблокировать нижний RBD
Суперсайт mAb:
Fab
4-8
4-18
Fab
NTD
Fc
верхний RBD
Динамический конфликт
Блокировка hACE2

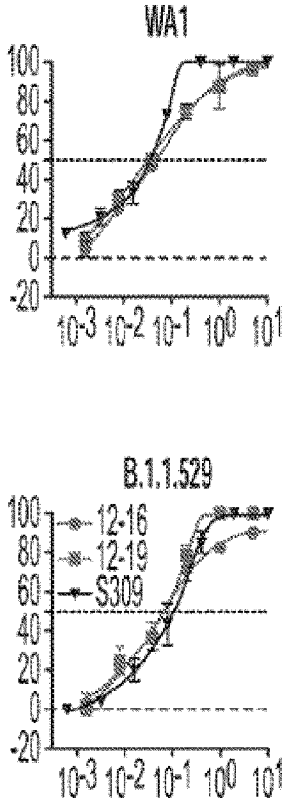
Фиг. 34E


A
Псевдотипированный вирус
D614G
B.1.1.7
P.1
B.1.351
B.1.617.2
B.1.1.529
B.1.1.529.1
B.1.1.529.2
BA.4/5
BA.2.75
C.37
B.1.621
12-16
12-19
S309
% нейтрализации
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 35A

B

Аутентичный вирус

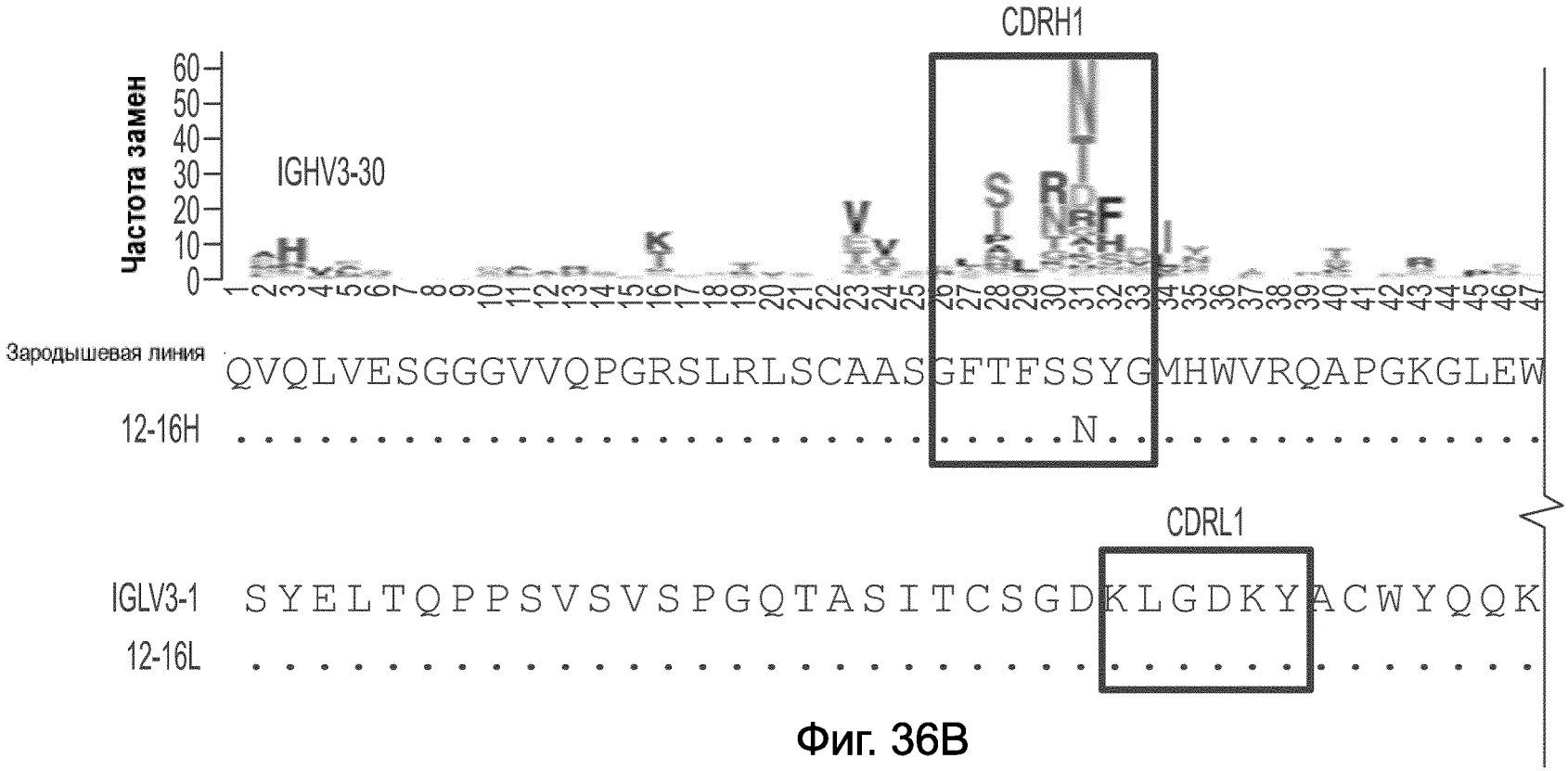


Фиг. 35B

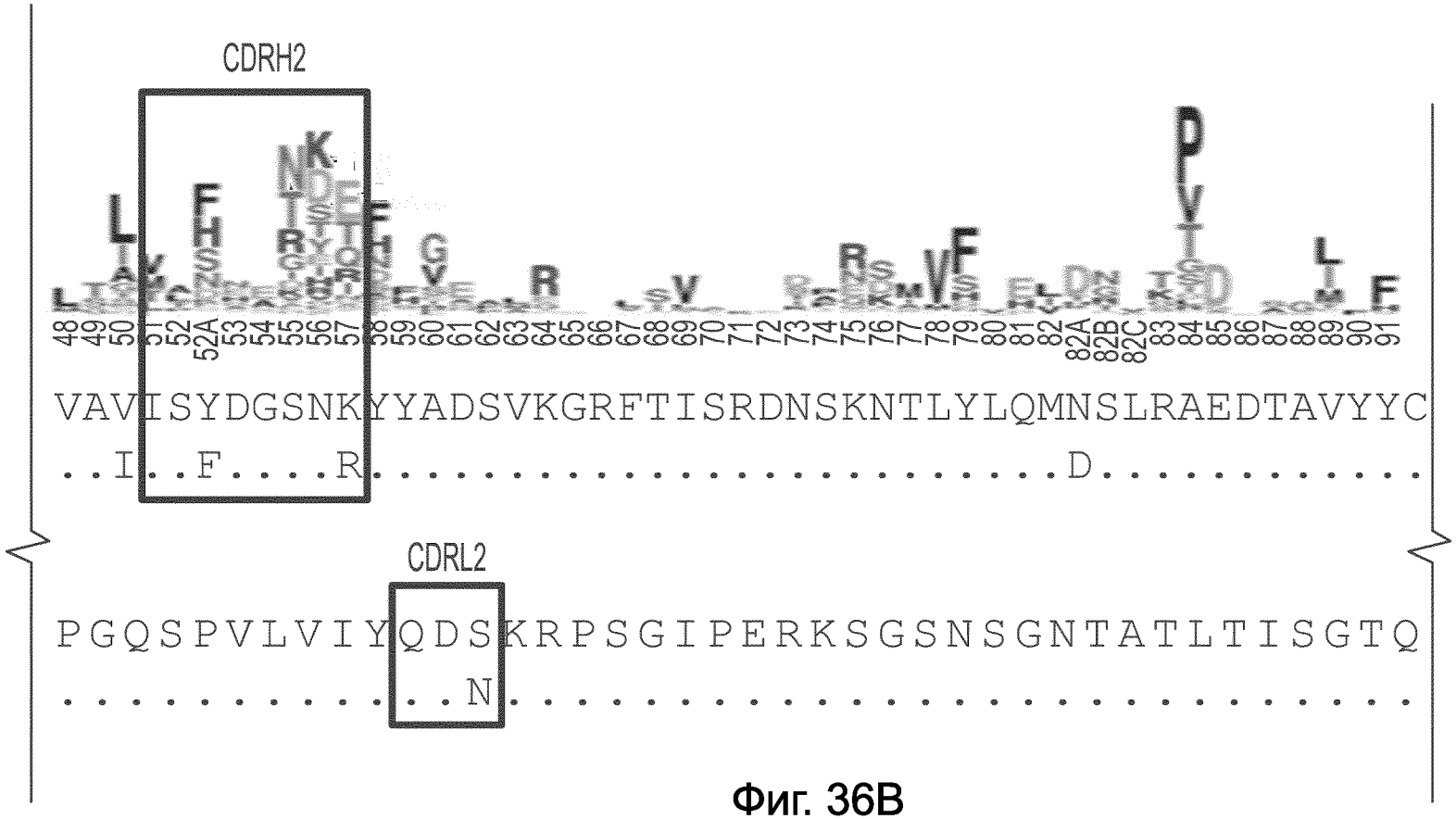
A

mAb	HV	HD	HJ	Изотип	H_SHM	CDRH3_len	HCDR3	LV	LJ	L_SHM	CDRL3_len	LCDR3
12-16	IGHV3-30*18	IGHD3-9*01	IGHJ6*02	IGHG3*04	1,7%	25	AKDLSFYYDISTGYYPQSYNSGTDV	IGLV3-1*01	IGLJ1*01	1,4%	11	QGWDRSTGYYV
12-19	IGHV3-33*01	IGHD3-9*01	IGHJ6*02	IGHG1*04	2,7%	26	ARDRTPVYDILTGYYWPPPRVDGMDV	IGKV2-29*02	IGKJ2*02	2,3%	9	MQSIQLPFT

Фиг. 36A

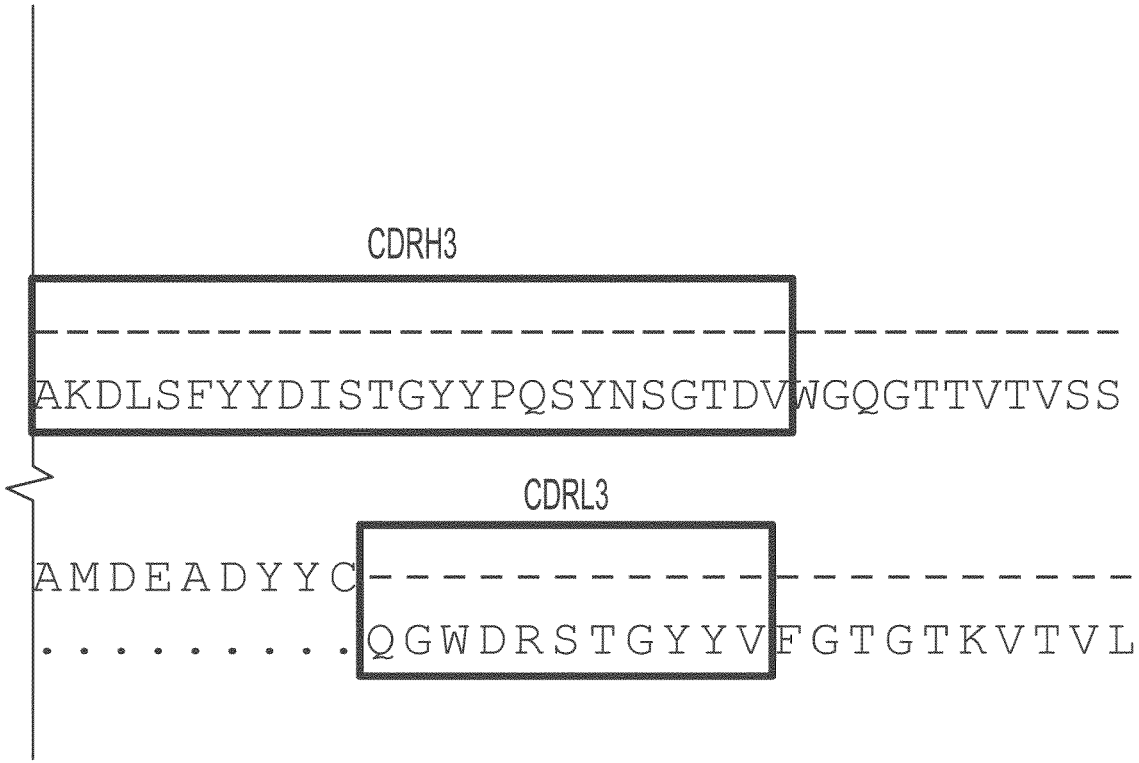

CDRH1
Частота замен
60
50
40
30
20
10
0
IGHV3-30
Зародышевая линия
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
12-16H
N
CDRL1
IGLV3-1
SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQK
12-16L

Фиг. 36B



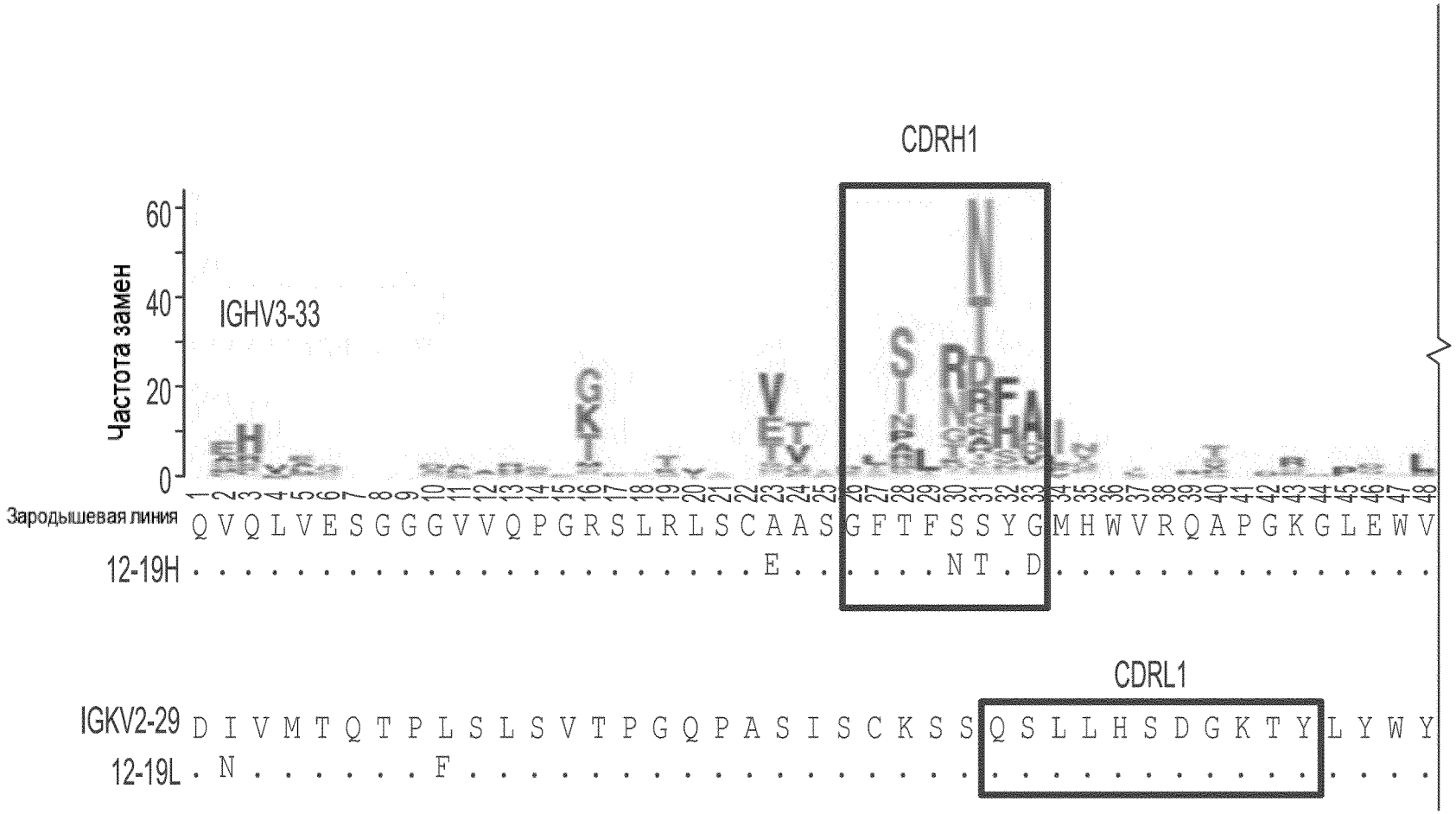
Фиг. 36B

Продолжение

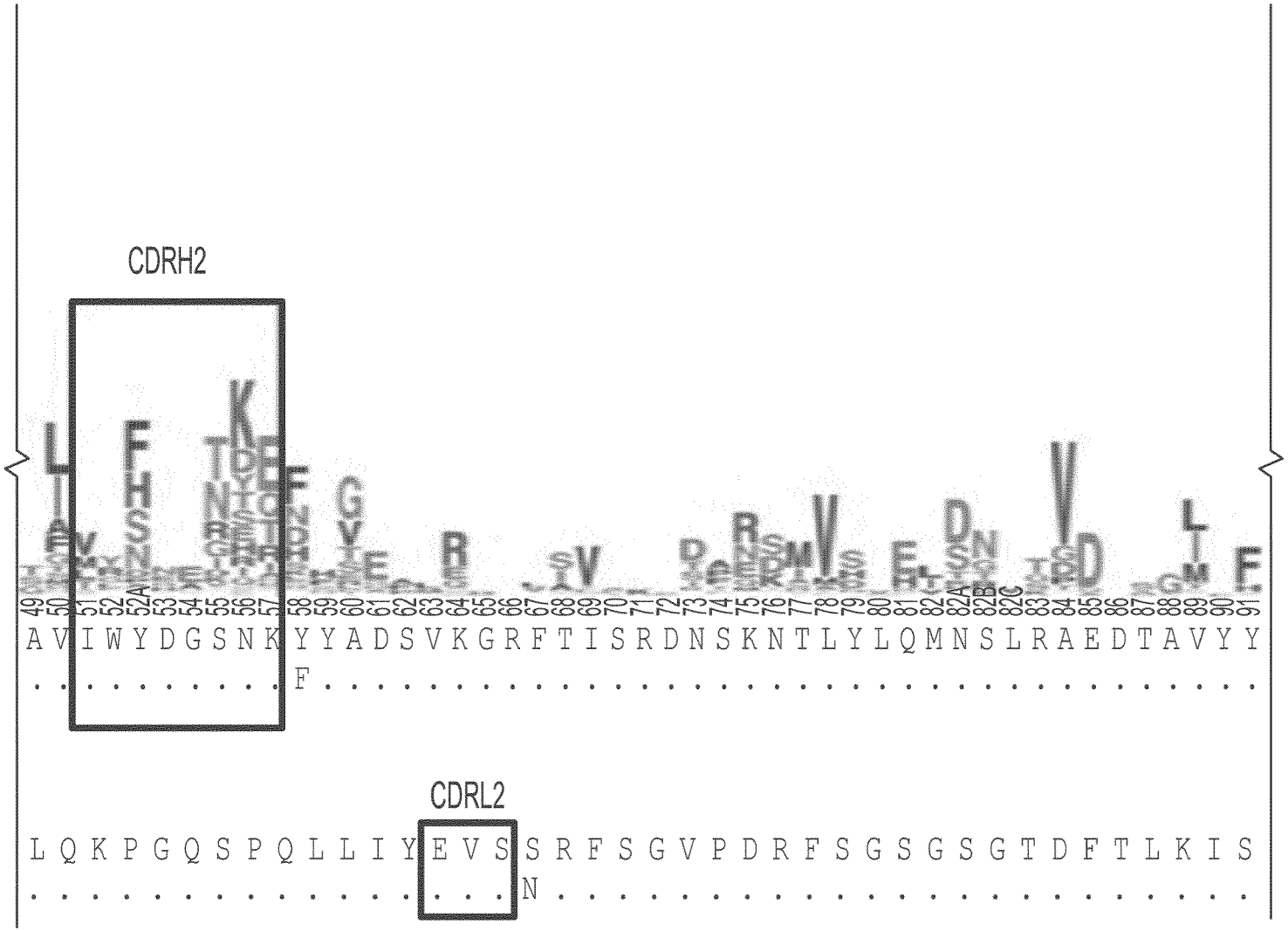


Фиг. 36B

Продолжение


CDRH1
IGHV3-33
Частота замен
60
40
20
0
Зародышевая линия
Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y G M H W V R Q A P G K G L E W V
12-19H
CDRL1
IGKV2-29
D I V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L H S D G K T Y L Y W Y
12-19L

Фиг. 36C



Фиг. 36C

Продолжение

CDRH3

```
----------------------------------------------
ARDRTPVYDILTGYYWPPPRVDGMDVWGQGTTVTVSS
```

CDRL3

```
RVEAEDVGVYYC----------------------------
............MQSIQLPFTFGQGTKLEIK
```

Фиг. 36C

Продолжение

D

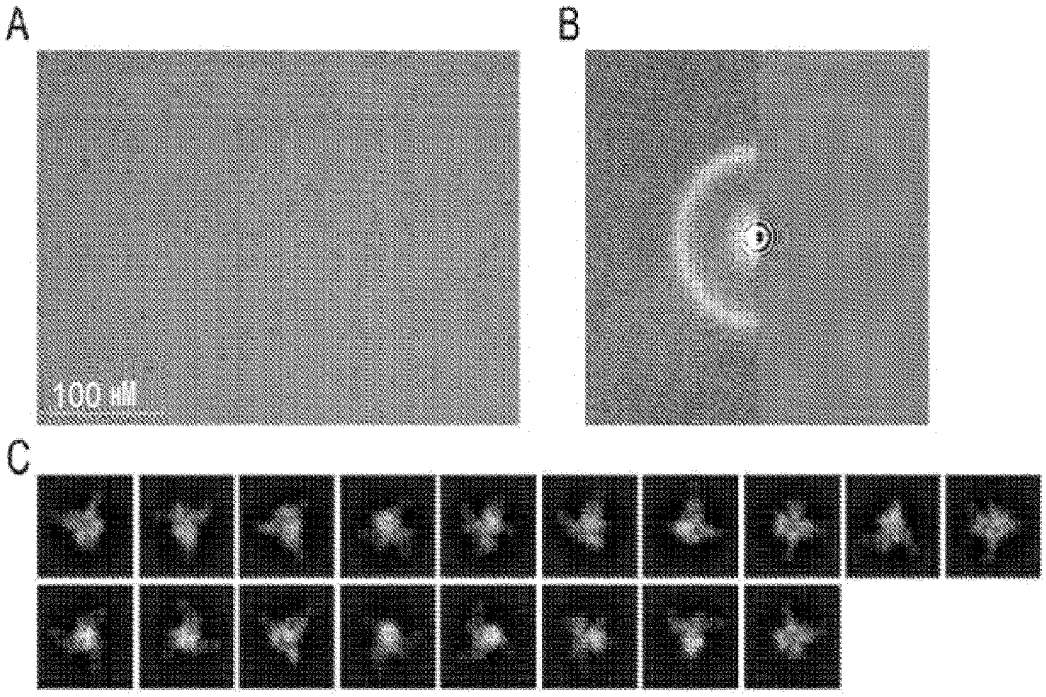
```
                  _HV3-30/33_          ___________HD3-9___________  ____________HJ6____________
Зародышевая линия TGTGCGAAAGA          GTATTACGATATTTTGACTGGTTATTATAAC ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG
                   C  A  K              Y  Y  D  I  L  T  G  Y  Y  N    Y  Y  Y  Y  Y  G  M  D  V  W
12-16             TGTGCGAAAGATCTATCTTTCTACTACGATATTTCGACTGGATATTATCCC ATCAGTCCTACAACTCCGGTACGGACGTCTGG
                   C  A  K  D  L  S  F  Y  Y  D  I  S  T  G  Y  Y  P    Q  S  Y  N  S  G  T  D  V  W
Зародышевая линия TGTGCGAGAGA          GTATTACGATATTTTGACTGGTTATTATAAC ATTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG
                   C  A  R              Y  Y  D  I  L  T  G  Y  Y  N    Y  Y  Y  Y  Y  G  M  D  V  W
12-19             TGTGCGAGAGATAGAACGCCCGTTTACGATATTTTGACTGGTTATTATTGGCCCCCTCCGAGGGTCGACGGTATGGACGTCTGG
                   C  A  R  D  R  T  P  V  Y  D  I  L  T  G  Y  Y  W  P  P  P  R  V  D  G  M  D  V  W
                   92    94    96    98   100  100b     100e     100h                     101   103
```

CTATCT: добавление N или P

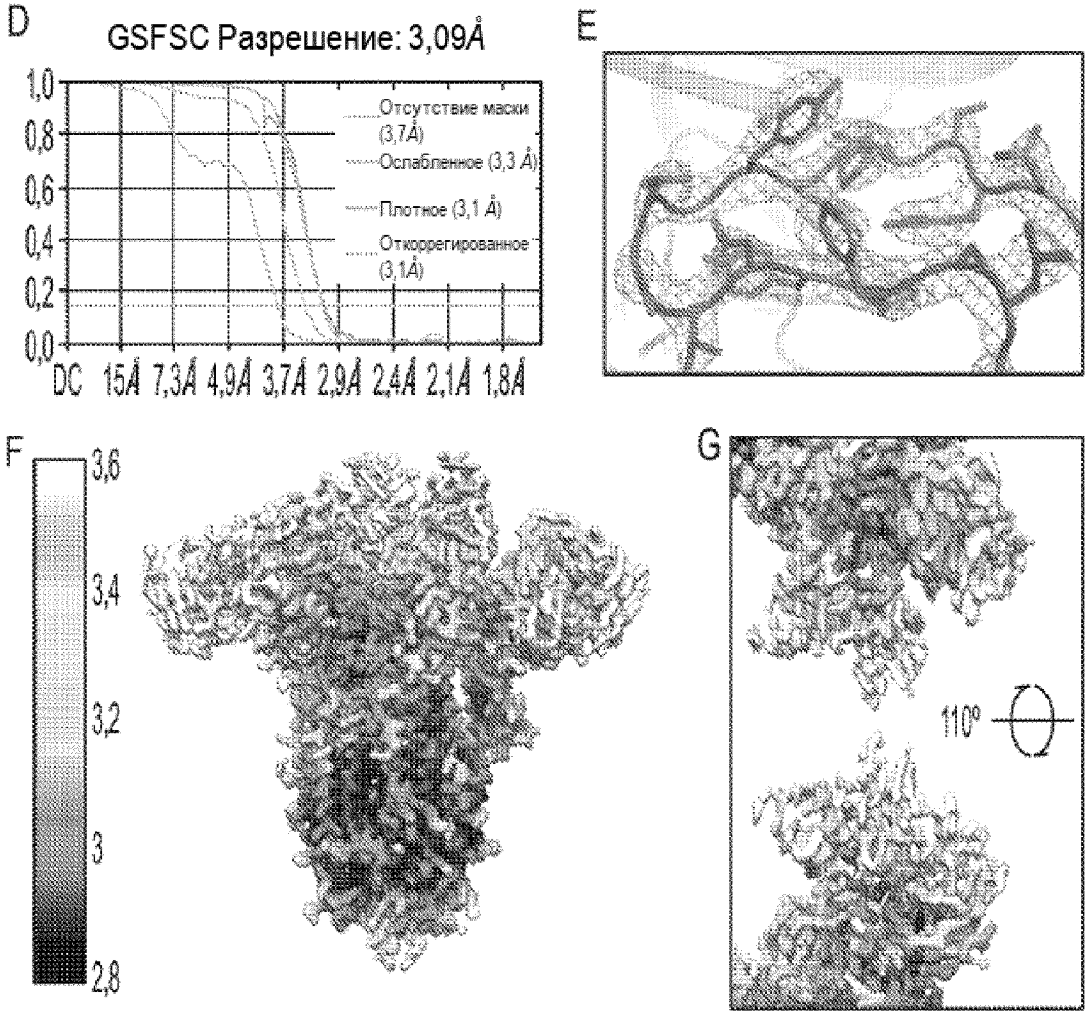
R T P **V**: мутация

~~ATC~~: делеция

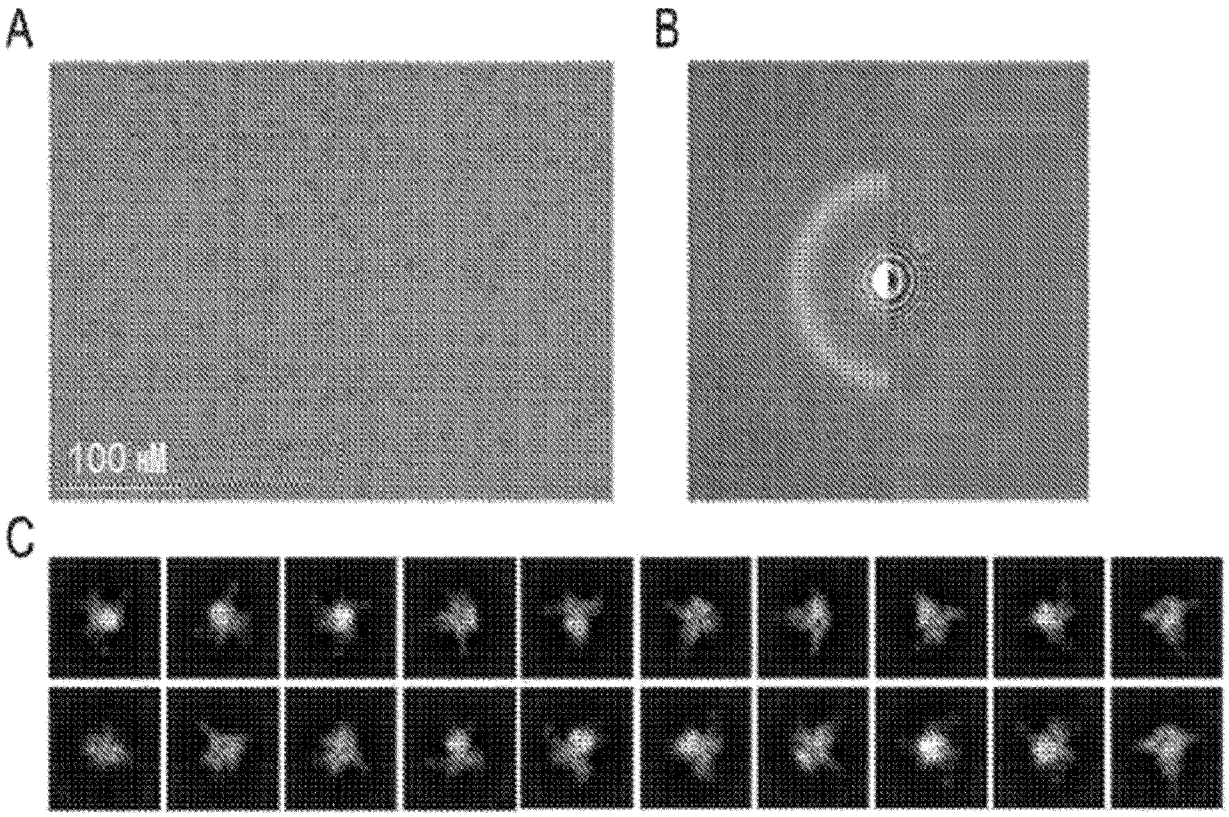
Фиг. 36D



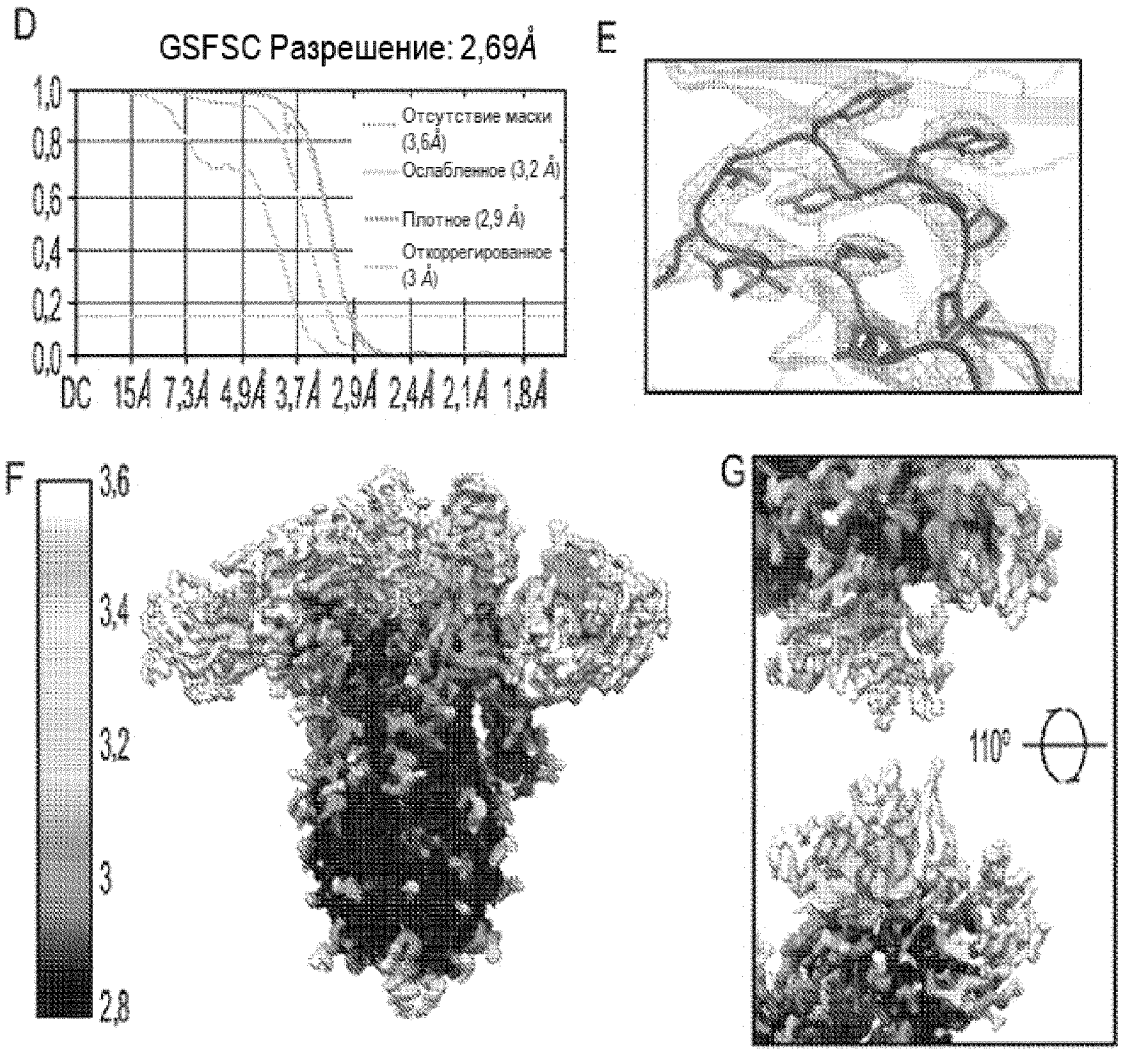
Фиг. 37A-C


D
GSFSC Разрешение: 3,09Å
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
DC 15Å 7,3Å 4,9Å 3,7Å 2,9Å 2,4Å 2,1Å 1,8Å
Отсутствие маски (3,7Å)
Ослабленное (3,3 Å)
Плотное (3,1 Å)
Откоррегированное (3,1Å)
E
F
3,6
3,4
3,2
3
2,8
G
110°

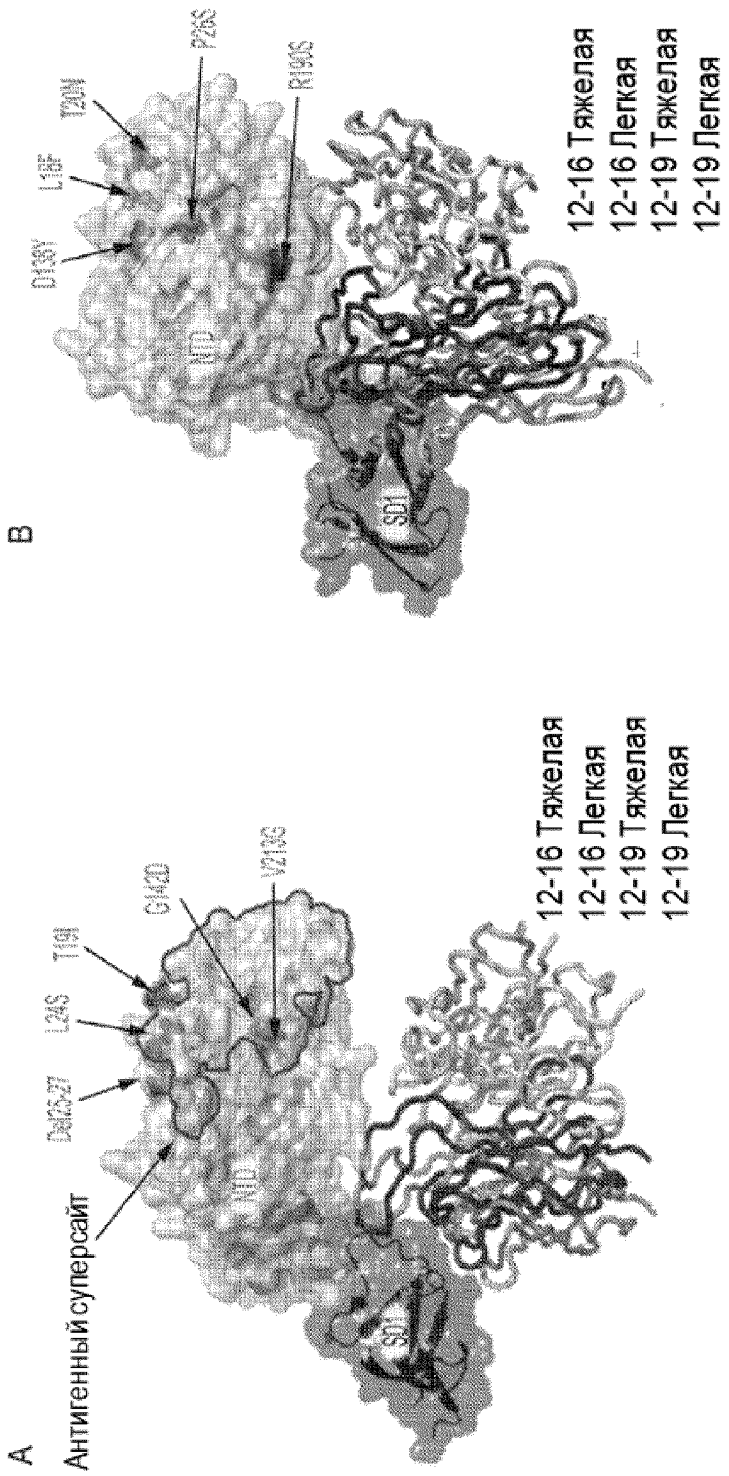
Фиг. 37D-G



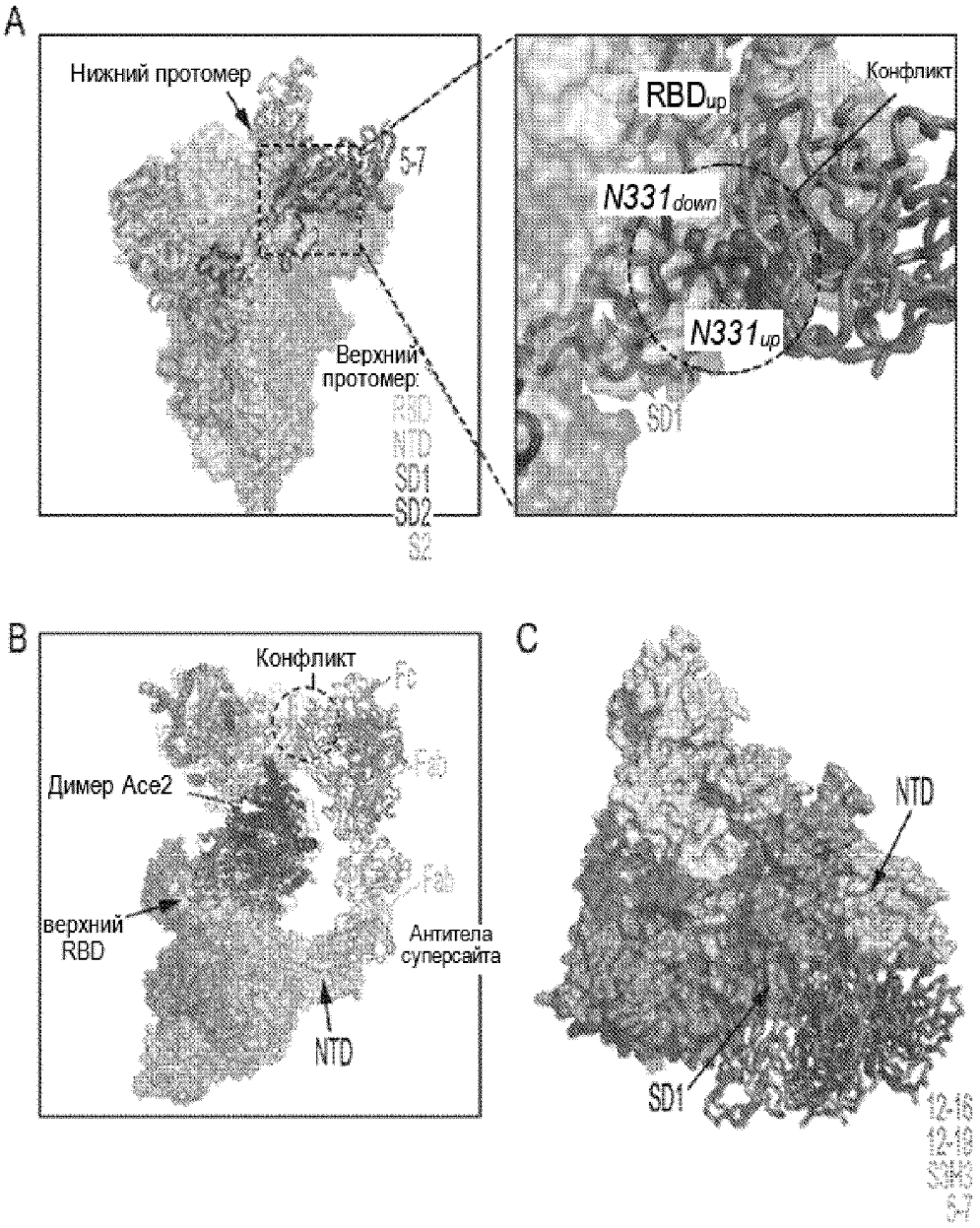
Фиг. 38A-C


D
GSFSC Разрешение: 2,69Å
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
DC 15Å 7,3Å 4,9Å 3,7Å 2,9Å 2,4Å 2,1Å 1,8Å
Отсутствие маски (3,6Å)
Ослабленное (3,2 Å)
Плотное (2,9 Å)
Откоррегированное (3 Å)
E
F
3,6
3,4
3,2
3
2,8
G
110°

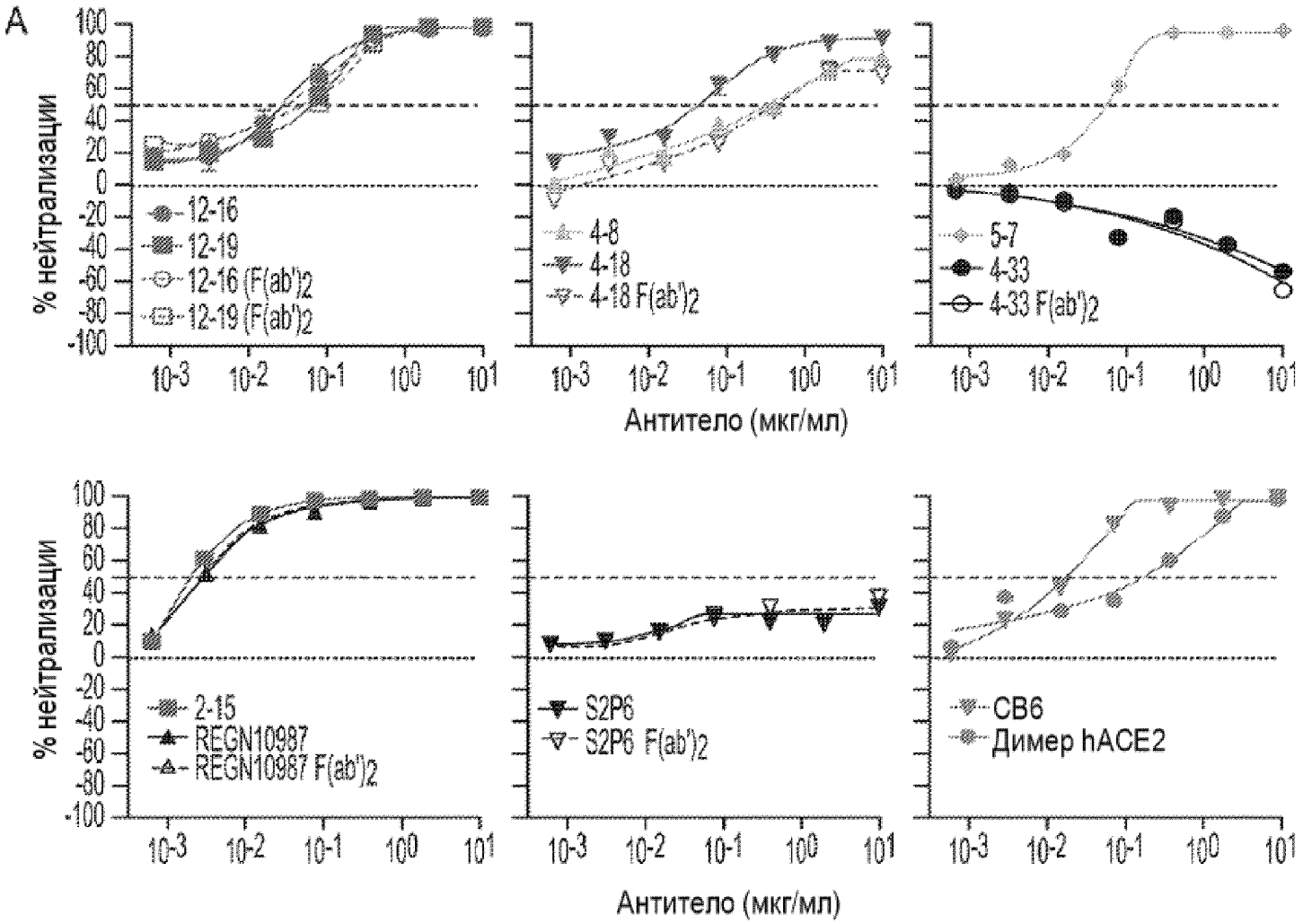
Фиг. 38D-G


A
Антигенный суперсайт
Del25-27
L24S
T19I
C14D
V213G
NTD
SD1
12-16 Тяжелая
12-16 Легкая
12-19 Тяжелая
12-19 Легкая
B
D138Y
L18F
T20N
P26S
R190S
NTD
SD1
12-16 Тяжелая
12-16 Легкая
12-19 Тяжелая
12-19 Легкая

Фиг. 39A-B


A
Нижний протомер
S-7
Верхний протомер:
RBD
NTD
SD1
SD2
S2
RBDup
Конфликт
N331down
N331up
SD1
B
Конфликт
Fc
Fab
Димер Ace2
Fab
верхний RBD
Антитела суперсайта
NTD
C
NTD
SD1
12-16
12-19
S309
S-7

Фиг. 40A-C

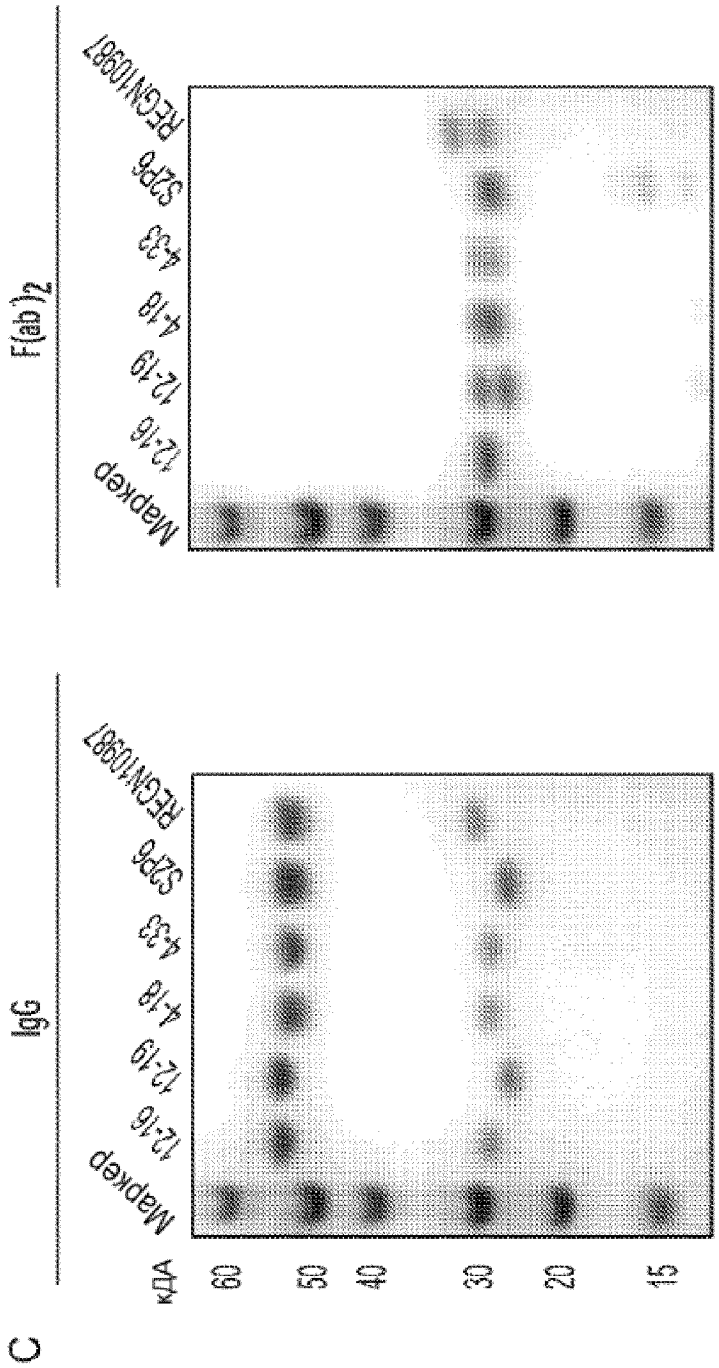

A
% нейтрализации
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
12-16
12-19
12-16 (F(ab')2
12-19 (F(ab')2
4-8
4-18
4-18 F(ab')2
5-7
4-33
4-33 F(ab')2
2-15
REGN10987
REGN10987 F(ab')2
S2P6
S2P6 F(ab')2
CB6
Димер hACE2
10-3
10-2
10-1
100
101
Антитело (мкг/мл)

Фиг. 41A

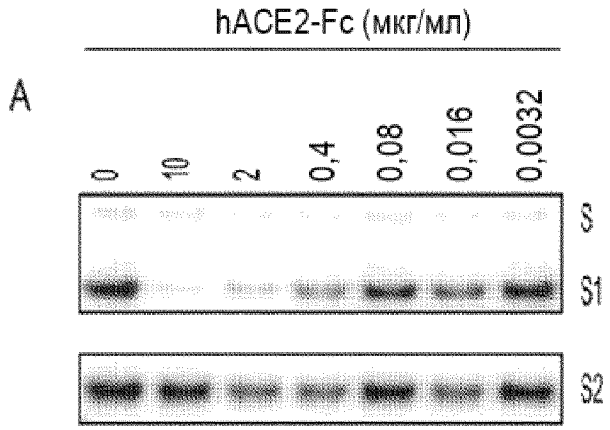
B

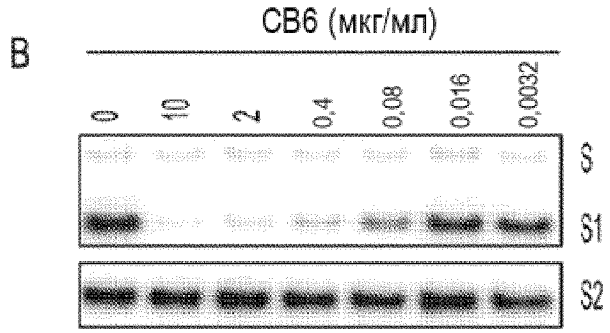
Формат mAb	12-16 ДТ	12-16 F(ab')2	12-19 ДТ	12-19 F(ab')2	4-18 ДТ	4-18 F(ab')2	4-33 ДТ	4-33 F(ab')2	S2P6 ДТ	S2P6 F(ab')2	REGN10987 ДТ	REGN10987 F(ab')2	4-8	5-7	2-16	CB6	hACE2-Fc
IC50 (мкг/мл)	0,027	0,034	0,063	0,066	0,044	0,452	>10	>10	>10	>10	0,003	0,003	0,338	0,066	0,002	0,02	0,172

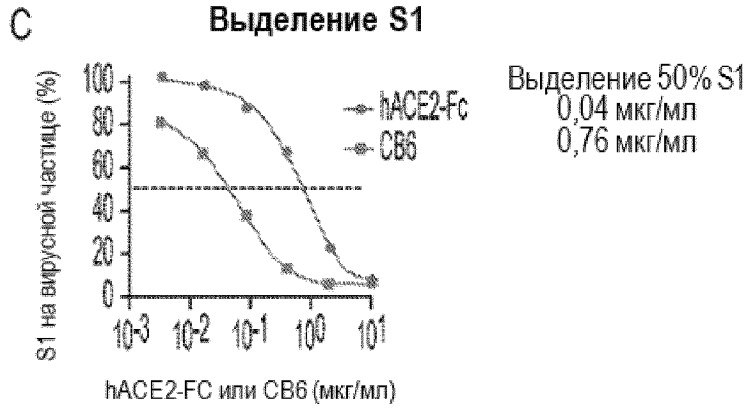
Фиг. 41B


C
IgG
F(ab')2
kDa
60
50
40
30
20
15
Маркер
12-16
12-19
4-18
4-33
S2P6
RECN10987

Фиг. 41C

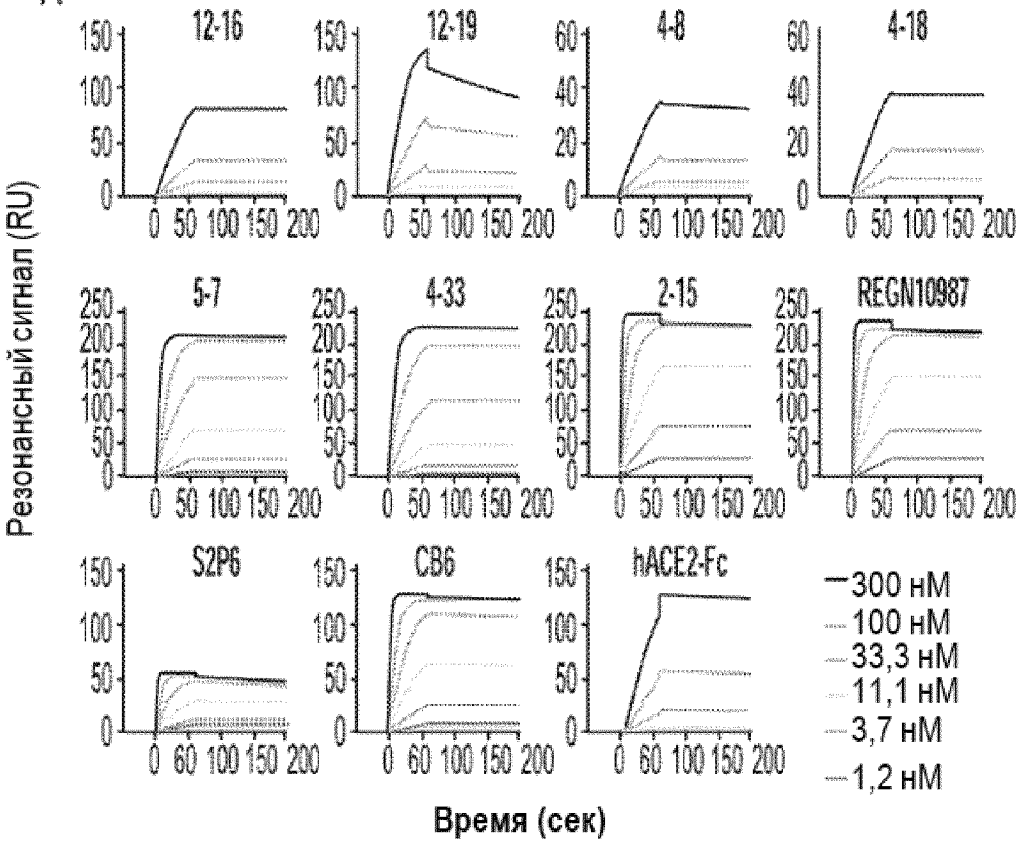

hACE2-Fc (мкг/мл)
A
0
10
2
0,4
0,08
0,016
0,0032
S
S1
S2


CB6 (мкг/мл)
B
0
10
2
0,4
0,08
0,016
0,0032
S
S1
S2


C
Выделение S1
S1 на вирусной частице (%)
100
80
60
40
20
0
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
hACE2-FC или CB6 (мкг/мл)
hACE2-Fc
CB6
Выделение 50% S1
0,04 мкг/мл
0,76 мкг/мл

Фиг. 42A-C

A



B

mAb	шиповидный белок SARS-CoV-2		
	ka (1/M*c)	kd (1/c)	KD(M)
12-16	4,14E+04	6,62E-05	1,60E-09
12-19	2,35E+05	2,20E-03	9,35E-09
4-8	3,90E+04	4,94E-04	1,26E-08
4-18	6,17E+04	6,24E-07	1,01E-11
5-7	6,16E+05	5,60E-05	9,09E-11
4-33	3,61E+05	3,45E-05	9,57E-11
2-15	2,03E+06	1,57E-04	7,74E-11
REGN10987	1,73E+06	1,75E-04	1,01E-10
S2P6	1,41E+06	8,89E-04	6,30E-10
CB6	1,05E+06	1,92E-04	1,83E-10
hACE2-Fc	5,69E+04	2,97E-04	5,21E-09

Фиг. 43A-B

	SARS-CoV-2 S2P + 12-16 Fab	SARS-CoV-2 S2P + 12-19 Fab
EMDBID PDB ID		
Сбор данных		
Микроскоп	FEI Titan Krios	FEI Titan Krios
Напряжение (кэВ)	300	300
Увеличение	105k	105k
Диапазон расфокусировки (мкм)	-0,8/-2,0	-0,8/-2,0
Камера	Gatan K3 BioQuantum	Gatan K3 BioQuantum
Размер пикселя (Å/пикс)	0,83	0,83
Режим записи	подсчет	подсчет
Мощность дозы (e-/пиксель/с)	16	16
Доза электронов (e-/Å^2)	58	58
Обработка данных		
Программное обеспечение	cryoSPARC v3,3	cryoSPARCv3,3
Используемые микрофотографии	3,691	4,042
Количество частиц	463,850	475,759
Симметрия	C1	C1
Размер ячейки (пикс)	440	440
ГЛОБАЛЬНАЯ КАРТА $FSC_{0,143}$ (Å)	3,09	2,96
Уточнение и валидация		
Программное обеспечение	Phenix, ISOLDE, Rosetta	Phenix, ISOLDE, Rosetta
Используемая исходная модель	6XM5(шиповидный белок),Alphafold(Fab)	6XM5(шиповидный белок),Alphafold(Fab)
Количество атомов	30,246	28,230
Белковые остатки	3,795	3,526
Лиганды	NAG: 48	NAG: 47
Модель против данных CC (маска)	0,83	0,76
Среднеквадратичные отклонения		
Длины связей (Å) (# >4σ)	1	4
Углы связей (°) (# >4σ)	25	17
Показатель MolProbity	1,25	1,26
Показатель конфликта (все атомы)	2,52	2,57
Число остатков с маргинальными по отклонению от ротамеров боковыми цепями (%)	0	0
График Рамачандрана		
Предпочтение (%)	96,63	96,59
Процент допущения (%)	3,37	3,41
Процент маргинальных остатков (%)	0	0

Фиг. 44

A

Множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов легкой цепи

mAb	10-16	10-28	10-40	11-11	12-6	12-27	13-2	*12-16*	*12-19*
10-16	100	71	48	55	70	61	53	50	61
10-28	71	100	48	53	94	81	50	49	56
10-40	50	50	100	66	50	46	59	58	43
11-11	55	53	64	100	54	52	62	60	48
12-6	70	94	48	54	100	80	51	47	56
12-27	61	81	44	52	80	100	46	43	52
13-2	53	50	57	62	51	46	100	76	54
12-16	50	49	55	60	47	43	76	100	48
12-19	61	56	41	48	56	52	54	48	100

B

Множественное выравнивание последовательностей вариабельных доменов тяжелой цепи

mAb	10-16	10-28	10-40	11-11	12-6	12-27	13-2	*12-16*	*12-19*
10-16	100	49	42	41	68	50	50	49	47
10-28	49	100	47	50	52	52	84	75	75
10-40	42	47	100	81	41	47	54	52	52
11-11	41	50	81	100	44	47	54	54	50
12-6	68	52	46	47	100	59	56	55	51
12-27	50	52	47	47	59	100	52	47	47
13-2	50	84	54	54	53	52	100	83	81
12-16	49	75	52	54	52	47	83	100	82
12-19	47	75	52	49	48	47	81	82	100

Сходство между последовательностями антител было рассчитано методом blastp в BLAST+ 2,8.1

Фиг. 45A-B

A

Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей определяющих комплементарность областей (CDR) в вариабельных доменах легкой цепи

mAb	10-16	10-28	10-40	11-11	12-6	12-27	13-2	*12-16*	*12-19*
10-16	100	46	39	<10	60	40	<10	<10	<10
10-28	46	100	<10	<10	93	<10	<10	<10	<10
10-40	39	<10	100	57	33	<10	45	38	<10
11-11	<10	<10	57	100	<10	<10	75	<10	<10
12-6	60	93	33	<10	100	<10	<10	<10	<10
12-27	40	<10	<10	<10	<10	100	<10	<10	<10
13-2	<10	<10	45	75	<10	<10	100	42	<10
12-16	<10	<10	38	<10	<10	<10	42	100	<10
12-19	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	100

B

Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей определяющих комплементарность областей (CDR) в вариабельных доменах тяжелой цепи

mAb	10-16	10-28	10-40	11-11	12-6	12-27	13-2	*12-16*	*12-19*
10-16	100	<10	<10	47	<10	<10	<10	<10	<10
10-28	<10	100	<10	<10	<10	25	50	68	54
10-40	<10	<10	100	63	0	54	38	38	38
11-11	47	<10	63	100	0	<10	50	<10	<10
12-6	<10	<10	40	36	100	<10	39	45	46
12-27	<10	25	54	<10	<10	100	<10	<10	<10
13-2	<10	50	38	50	<10	<10	100	56	59
12-16	<10	68	38	<10	<10	<10	56	100	55
12-19	<10	54	38	<10	<10	<10	59	55	100

Сходство между последовательностями антител было рассчитано методом blastp в BLAST+ 2,8.1

Фиг. 46A-B

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
>10-16	GFTFISSA	IWGSGNT	AAPYCNSTNCYDAFNI
>10-28	GFTFSSYD	ISYDGSSK	VKDGEQLVPLFDY
>10-40	GGSISSSNFY	ITYSGRT	ARTFPSYYDRSGYHYLNYGMDV
>11-11	GGSISSGGYY	IYYSGST	ASSNYYDGSGYNLLESYGMDV
>12-6	GGTFSNYA	FIRIFDTA	ARSPYYYDKSGYYYFDH
>12-27	GYNFTFYW	IYPGDSE	TARLSGVQTALEYFDF
>13-2	GFIFSDFG	ISYDGSN	KARDYYDISGFYHPPNFDY
>12-16	GFTFSNYG	ISFDGSNR	AKDLSFYYDISTGYYPQSYNSGTDV
>12-19	GFTFNTYD	IWYDGSNK	ARDRTPVYDILTGYYWPPPRVDGMDV

Фиг. 47

	CDRL1	CDRL2	CDRL3
>10-16	QSVSSSY	GAS	QQYGRSPWT
>10-28	QSISSY	AAS	QQSYSTPCVT
>10-40	SGSIASNY	EDN	QSYDSSSWV
>11-11	SSNIGAGYD	GNS	QSYDSSLSGSWV
>12-6	QNISSY	AAS	QQSYSPQWT
>12-27	QDITNH	DAS	QQYDNLLLT
>13-2	TLPKQY	KDS	QSADSSGTYWV
>12-16	KLGDKY	QDN	QGWDRSTGYVV
>12-19	QSLLHSDGKTY	EVS	MQSIQLPFT

Фиг. 48